
Сборник тезисов Медицинского профессорского форума

Главный редактор
Хохлов А.Л.

Председатель редакционного совета
Стародубов В.И.

Редакционная коллегия:

Алехин А.Н.
Арутюнов Г.П.
Аршинов А.В.
Батурин В.А.
Береговых В.В.
Гринштейн Ю.И.
Доника А.Д.
Дурнев А.Д.
Дыгай А.М.
Жданов В.В.
Журавлева М.В.
Звартау Э.Э.
Зырянов С.К.
Иванова И.В.
Каграманян И.Н.
Кетова Г.Г.
Козлов Р.С.
Колбин А.С.
Колесников С.И.
Корсаков М.К.
Крамарь Л.В.
Крутиков Е.С.
Кукес В.Г.
Лаврентьева Л.И.
Михайлова Н.А.
Панин С.И.
Петров В.И.
Поройков В.В.
Пятигорская Н.В.
Раков А.А.
Рачина С.А.
Решетько О.В.
Романов Б.К.
Рыска М. (Чехия)
Свистунов А.А.
Семенова Н.В.
Спасов А.А.
Сычев Д.А.
Туркина С.Б.
Тюренков И.Н.
Фадеев В.В.
Фомочкина И.И.
Ходосевич Л.С.
Чижов П.А.
Шадымов А.Б.
Шимановский Н.Л.
Ших Е.В.
Яворский А.Н.

Редакционный совет:

Белан Э.Б.
Бондаренко А.Л.
Борисова Н.В.
Викторов В.В.
Гаврилюк В.П.
Горбач Н.А.
Горшунова Н.К.
Ермаков Б.А.
Загидуллин Н.Ш.
Ильин М.В.
Ишметов В.Ш.
Козырев О.А.
Кубышкин А.В.
Латышевская Н.И.
Литвин А.А.
Лукьянов В.В.
Лучкевич В.С.
Мазуренко С.О.
Миролюбова О.А.
Михин И.В.
Оруджев Н.Я.
Перепечина И.О.
Пиголкин Ю.И.
Самсуев Р.П.
Семикин Г.И.
Смирнов А.В.
Таранушенко Т.Е.
Фокин А.А.
Хадарцев А.А.
Цхай В.Б.
Чижиков А.В.
Шакирова О.В.

Секретарь:
Наумовская А.С.

Содержание

Современные вопросы организации здравоохранения	
Седова Наталья , Статус биоэтики как учебной дисциплины в медицинских вузах России необходимо повысить	4
К.Ю. Китанин, В.А.Хромушин , Информационно-аналитическая поддержка бережливого менеджмента в здравоохранении	6
Дмитриева Елена Викторовна , Мобильные технологии в общественном здравоохранении и формировании здорового образа жизни: на примере программы СМСаме	8
Изможерова Н. В. , Опыт работы локального этического комитета медицинского университета	10
Туманова Анна Леоновна , Диагностический Скрининг-центр с индивидуальной фито-эндозекологической реабилитацией	11
Ураков Александр Ливиевич , Курсовая работа студентов медицинских вузов как часть дистанционного самостоятельного образовательного процесса	13
Шуникова Мария Игоревна, Хохлов Александр Александрович , Роль вовлеченности специалистов здравоохранения в процесс сбора данных по безопасности лекарственных препаратов.	15
Фармакология и медицинская химия	
Бойко Светлана Семеновна, Жердев Владимир Павлович, Шевченко Роман Владимирович , Фармакокинетика ноопепта и его активного метаболита циклопролилглицина у крыс	17
Гульнева М.Ю. , Микробиом организма и пробиотическая терапия системной красной волчанки.	19
Захаров А., Хохлов А., Эргешов А. , Инновационные подходы в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием наночастиц серебра	21
Иванова Юлия Игоревна, Чижов Петр Александрович , Распространенность анемии у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов	24
Изможерова Надежда, Белоконова Надежда, Бахтин Виктор , Токсичность антибактериальных средств, связанная с дефицитом магния: химическое исследование in vitro.	26
Комиссарова В.А. , Анализ ингибиторов карбоангидразы местного действия, обладающих противоглаукомной активностью.	29
Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Беликова Т.М., Драй Р.В. , Клинические исследования фармакологии отечественных инсулинов ультракороткого и короткого действия.	31
Моисеев К.Ю., Маслюков П.М. , Влияние оксида азота на ритмическую активность постганглионарных симпатических волокон в онтогенезе	34
Медведева Татьяна Владимировна, Чижов Петр Александрович, Пегашова Марина Анатольевна , Проплап митрального клапана: клинические особенности у лиц молодого возраста	37
Минеева Н. С., Индейкин Е. А., Малафеева Э. В. , Антибактериальное действие водорастворимых модифицированных олигодиенов на оппортунистические микроорганизмы	39
Пахнова Л. Р., Башкина О. А., Самотруева М. А., Петрухина Л. В. , Фракталкин и его роль в регуляции воспалительной реакции.	42
Пегашова Марина Анатольевна, Чижов Петр Александрович, Медведева Татьяна Владимировна , Фармакотерапия при хронической болезни почек	43
Сорокина Юлия Андреевна, Ловцова Любовь Валерьевна, Занозина Ольга Владимировна, Ураков Александр Ливиевич , Частота встречаемости однонуклеотидного полиморфизма гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы у больных сахарным диабетом 2 типа	45
В.В. Столярова, Г.В.Рудакова, С.А. Рудаков, И.В. Жданович, А.С. Разгулин , Сравнительная оценка схем терапии роговично-конъюнктивального кератита у пациентов после рефракционной операции	47
Сулейманов С.Ш., Кошечкина Е.Г. , Эффективность антигипертензивной терапии у больных старшего возраста с хроническим болевым синдромом	50
Хадарцева К.А. , Серотониновая недостаточность в акушерстве и гинекологии	52
Цибизова А. А., Тюренков И.Н., Озеров А. А., Самотруева М.А. , Изучение влияния карбонильного производного хинолона VMA-13-03 на формирование иммунных реакций	54
Шабанов П.Д., Лебедев А.А. , Новая пептидная мишень (рецепторы OXR1 к орексину) для создания средств антинаркотической направленности	56
Ясеняевская А.Л. , Изучение влияния Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов крови в условиях информационного стресса	58

Передовые технологии в медицине	
Свириденко Ю.Я., Новиков Ю.В., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Делицкая И.Н. , Функциональный продукт на основе альбумина коровьего молока для профилактики остеопороза.	60
Черных И.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Есенина А.С., Градинарь М.М., Кириченко Е.Е., Мыльников П.Ю. , Влияние полисахаридного комплекса пажитки обыкновенной (<i>Tanacetum vulgare</i>) на активность ABCB1-белка in vitro.	62
Яцун С.М. , К вопросу моделирования движения пациента в экзоскелете по неровной поверхности.	64
Инновационная медицина	
О.В. Афонькина, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко , Развитие биоаналогов в Российской Федерации	66
Ильин М.В., Зотов А.С., Староверов Ив.Н., Пухов Д.Э., Васильев С.В., Рудый А.С. , Минеральный состав и микроморфология атеросклеротических бляшек коронарных артерий	69
Староверов И.Н., Ильин М.В., Зотов А.С., Орлов В.Ю., Русаков А.И., Староверов Ив.Н. , Хирургический шовный материал с противовоспалительным и антибактериальным покрытием.	71
А.Н. Лищук, Д.В. Иванов , Гибридная операционная – требование современной медицины сегодня.	73
Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. , Подходы к тестированию веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера гликопротеина-Р	75
Разработка и исследования лекарственных препаратов	
Ажикова А.К., Пустохайлов И.В. , Влияние экстракта Астрагала лисьего на показатели лейкоцитарной формулы крови крыс в условиях ожоговой травмы.	77
Борисов А.В. , Иммунотропные свойства нового производного хинолона с гуанидиновым компонентом в условиях иммуносупрессии	79
Градинарь М.М., Черных И.В., Шулькин А.В., Есенина А.С., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н. , Снижение функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере на фоне введения мексидола	81
Есенина А.С., Градинарь М.М., Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н. , Роль прогестерона в регуляции функционирования белка-транспортера гликопротеина-Р	83
Ж.С. Звонарева, М.К. Корсаков, А.А. Раков, А.Л. Хохлов , Создание инновационного лекарственного средства для лечения глаукомы на основе селективного ингибитора карбоангидразы.	85
И.А. Корнаков, С.Э. Робустова, О.С. Хомутова, В.Ф. Латыпов , Разработка эффективного вектора экспрессии для производства проинсулина гларгин.	87
Меркулова Е. А., Колобов А. В. , Перспективы использования соединений ряда пирана и тиопирана для создания лекарств	90
Музыка Елена, Ткачева Гульнара, Матвиенко Лилия, Очирова Алина , Влияние производных ГАМК на физическую выносливость крыс с отягощенным ранним онтогенезом	92
Мурталиева В.Х., Сергалиева М.У., Самотруева М.А. , Изучение влияния экстракта Астрагала лисьего на поведение белых крыс в условиях «социального» стресса.	94
Здравоохранение и информатизация	
Зиннатулина Б.Р., Драй Р.В. , Автоматизация контроля клинических данных информационных систем	97
Лошманов Вадим, Кравец Алла, Буяков Максим , К вопросу об автоматизации контроля качества доклинических исследований в сфере фармакологии.	100
Е.М. Панина, Т.В. Мартынюк, В.В. Бредер, О.А. Архипова , Настоящее и будущее электронных пациентских регистров в России.	102
Попов А.А., Изможерова Н. В., Теплякова О.В., Дьяченко Е.В., Давыдова Н.С., Чернядьев С.А. , Этические аспекты использования стандартизированного пациента для обучения и оценки профессиональных компетенций выпускника медицинского вуза	104
А.А. Попов , Анализ опыта использования стандартизированного пациента в оценке профессиональной пригодности выпускника медицинского вуза: точка зрения клинициста.	108
Андрианов Владимир Владимирович , Регистры пациентов и клинические исследования – возможности и риски	112

Статус биоэтики как учебной дисциплины в медицинских вузах России необходимо повысить

Седова Наталья

Волгоградский государственный медицинский университет,

Волгоградский медицинский научный центр

E-mail: nns18@yandex.ru

Аннотация. Автор выступает против отнесения учебной дисциплины «Биоэтика» в медицинских вузах России к непрофильным предметам, обосновывая это ролью биоэтики в условиях реформы здравоохранения и ситуации активного внедрения в медицину новых биотехнологий.

Ключевые слова: биоэтика, новые биотехнологии, медицинское образование.

В настоящее время учебный курс биоэтики, который стал обязательным в начале века, как-то ненавязчиво исчезает из учебных программ. Ранее его уже перенесли с 8-го семестра на 4-й, а теперь «присоединяют» к курсу философии и/или правоведения (Petrov V. I., 2016; Sedova N.N., 2018). Такие решения принимаются в контексте сокращения непрофильных дисциплин в медицинском вузе, вызванного необходимостью выполнения майских Указов Президента в плане повышения оплаты труда преподавателей. Самый простой путь здесь – сокращение учебных часов на отдельные предметы и, следовательно, сокращение числа преподавателей. Но чтобы сократить учебный курс, надо понизить его образовательную ценность. Легче всего это сделать путем признания учебного предмета непрофильным. И здесь возникает резонный вопрос – почему к таким непрофильным предметам отнесли биоэтику?

Напомним, что в медицинских вузах читается курс не просто биоэтики, а биомедицинской этики. В нем рассматривается ряд проблем, без знакомства с которыми профессиональная подготовка будущих врачей будет ущербной (Donika A. D., Chernyshkova E. V., Andriyanova E. A., 2016; Guschin A. V., 2016). Не секрет, что большое количество жалоб от пациентов поступает по поводу равнодушного, а иногда и просто невежливого поведения врачей. В 2016 году Минздрав России направил в региональные органы управления здравоохранением специальное письмо по поводу усиления этической подготовки врачей. Главных врачей медицинских организаций обязали регулярно проводить занятия с персоналом по этим вопросам. Мы провели предварительное тестирование главврачей на предмет владения ими этическими основами профессиональной деятельности. Результат был неутешительным – только 28% участников тестирования полностью справились с заданиями.

Вторым важным моментом, обуславливающим «профильность» биоэтики в медицинских вузах является обеспечение безопасности пациентов в ходе клинических испытаний. Пока специального практикума по этой проблеме в медицинских вузах нет, да и не будет, поскольку получение практических навыков ранее осуществлялось в субординатуре и в интернатуре, от которых теперь отказались. В то же время, ни одно клиническое исследование в нашей стране не проводится без разрешения этического комитета. А где и как могут повысить свою квалификацию его эксперты? То же относится и к доклиническим испытаниям.

И, наконец, острая потребность в качественной этической экспертизе все больше ощущается в последнее время, когда в медицинскую практику активно внедряются новые биотехнологии (Grebenshchikova E.G., 2017; Lapshin V.A., 2017) – BPT, регенеративная медицина, генная терапия, экзокортекс, электронные имплантаты нейротехнологии и т.п. Насколько оправдано их внедрение? Какие риски оно несет? Как изменится организм и психика в результате использования новых технологий? Будет ли соблюден принцип предосторожности? Будет ли соблюден принцип справедливости? Вопросов масса, а ответ на них может дать только биоэтика.

Все это говорит о том, что

а) биоэтика является профильной дисциплиной в медицинском образовании;

б) нельзя рассматривать биоэтику как часть философии (ее сейчас присоединяют именно к этому предмету), поскольку она решает, в основном, вопросы организации медицинской помощи и защиты прав пациентов и медицинских работников;

в) игнорирование биоэтических проблем в высшем медицинском образовании приведет к дегуманизации медицины.

Возможно, отношение к учебному предмету «Био-

этика» изменилось бы, если бы его официальным названием стало – «Биомедицинская этика». А эффективность образовательных процедур в контексте данной учебной дисциплины можно повысить, разделив учебный курс на три взаимосвязанные части, в соответствии со структурой самой биоэтики:

1. Теоретическая биоэтика – 4-й семестр (обсуждение собственно философских и социальных проблем);

2. Практическая биоэтика – 8-й семестр (знакомство с нормами и правилами профессиональной деятельности, международными документами в области биоэтики);

3. Прикладная биоэтика – 10-й семестр (элективные курсы по разным медицинским направлениям с учетом их технологической модернизации).

В системе непрерывного медицинского образования любой курс должен включать специальную тему об этическом обосновании основного материала.

Целесообразно обратиться к редакторам медицинских журналов с просьбой сделать этический раз-

дел обязательным и регулярным в возглавляемых ими журналах.

И, конечно, пора подумать о повышении квалификации преподавателей биоэтики, пока соответствующих курсов в системе последиplomного образования у нас в стране нет.

Российское профессорское собрание не может остаться равнодушным к угрозе дегуманизации высшего медицинского образования, оно может оказать помощь в решении указанных проблем, но не может решить их без широкой поддержки работников высшей школы. Поэтому целесообразно рекомендовать Минздраву России провести всероссийское совещание заведующих кафедрами «непрофильных» дисциплин медицинских вузов, чтобы определиться с их статусом и разработать меры его поддержания на уровне, необходимом для подготовки действительно квалифицированных кадров.

Литература

1. Donika A. D., Chernyshkova E. V., Andriyanova E. A. (2016). Bioethical content of current studies of professional genesis in medicine. *Bioethics*, 1, 34-37
2. Grebenshchikova E.G. (2017). The concept of border zones of human existence suggested by B.G. Yudin and the problem of human enhancement. *Bioethics*, 2, 14 – 19
3. Lapshin V.A. (2017). Subcultures as a form of social adaptation to the possibilities of human enhancement within the information society. *Bioethics*, 2, 24 – 27.
4. Petrov V. I. (2016). A new textbook on bioethics. *Bioethics*, 2, 3 – 4.
5. Sedova N.N. (2018) The fate of bioethics in medical education of contemporary Russia is under threat. *Bioethics*, 1, 5-7.

Информационно-аналитическая поддержка бережливого менеджмента в здравоохранении

К.Ю. Китанина, В.А.Хромушин

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,

пр-т Ленина, д. 92, Тула, Россия, 300012

e-mail: kulakova.ks@mail.ru

Аннотация. Эффективная информационно-аналитическая поддержка бережливого менеджмента в здравоохранении требует: всестороннего анализа, охватывающего все деятельности здравоохранения; использования современных методов анализа, включая углубленный многофакторный анализ; взаимодействия с высшей школой в части аналитической деятельности. Предложена схема информационно-аналитической поддержки, позволяющая оптимизировать деятельность учреждения. Указан задел в реализации поставленных задач для создаваемого медицинского клинического центра при Тульском государственном университете. Информационно-аналитическая поддержка позволит оптимизировать бережливое производство в медицинском учреждении

Ключевые слова: бережливый менеджмент в здравоохранении, обобщенная оценка показателей здравоохранения, современные методы анализа.

Эффективная информационно-аналитическая поддержка бережливого менеджмента в здравоохранении требует реализации следующих основополагающих идей:

1. Всесторонний анализ, охватывающий все деятельности здравоохранения.
2. Наличие углубленного многофакторного анализа.
3. Использование современных методов анализа.
4. Взаимодействие с высшей школой в части аналитической деятельности.
5. Многофакторная оптимизация деятельности учреждения.
6. Стремление в достижении высоких результатов в деятельности учреждения.

В настоящее время Тульский государственный университет имеет задел в реализации поставленных задач:

1. Набор различных программ по обобщенной оценке показателей здравоохранения с методическими разработками [8-10, 14].
2. Региональный регистр смертности [4, 7].
3. Многофакторный анализ на основе алгебраической модели конструктивной логики: программа, методические материалы и публикации <http://www.medtsu.tula.ru/mt/amcl/amcl.html> [1, 2, 11-13].
4. Многолетний опыт аналитической работы [6, 13].
5. Журналы «Вестник новых медицинских технологий» и «Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» (в перечне ВАК) для распространения опыта аналитических исследований <http://www.medtsu.tula.ru/journ.html>.

В обеспечении эффективной деятельности бережливой клиники целесообразно иметь информацион-

ное взаимодействие высшей школы со здравоохранением на региональном уровне [5].

В качестве объекта внедрения выбран создаваемый медицинский клинический центр при Тульском государственном университете с вводом в эксплуатацию - начало 2019 года.

Информационно-аналитическая поддержка позволит оптимизировать бережливое производство в медицинском учреждении [3].



Рис. 1. Схема информационно-аналитической поддержки бережливого менеджмента в здравоохранении

Литература

1. Китанина К.Ю. Методология многофакторного исследования здоровья населения с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №3. С.14-22.
2. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Разработка методологии многофакторного анализа медицинских данных на основе алгоритма алгебраической модели конструктивной логики // Отчет о научно-исследовательской работе. Тула: ТулГУ, 2017. 284с.
3. Ластовецкий А.Г., Титов И.Г., Китанина К.Ю. Оценка принципов бережливого производства в медицинских учреждениях в перспективе и в настоящем // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. С.83-93. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-2.pdf> (дата обращения: 04.07.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16082.
4. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Заключительный научный доклад "Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации (Международный исследовательский проект 1АХ202)" // Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34с.
5. Третьяков А.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г. Научное обоснование информационного взаимодействия высшей школы со здравоохранением на региональном уровне в обеспечении эффективной деятельности бережливой клиники // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-9.pdf> (дата обращения: 03.10.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16246.
6. Третьяков А.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г., Хромушин В.А. Анализ средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2016-2017 годах // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т.25. №1. С.91-95. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16011.
7. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.
8. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Ластовецкий А.Г. Методология обобщенной оценки показателей здравоохранения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-2.pdf> (дата обращения: 13.09.2018).
9. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А. Инструкция по работе с программой DUs обобщенной оценки показателей здравоохранения: методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2018. 16с.
10. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хадарцев А.А. Обобщенная оценка показателей здравоохранения: методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2018. 16с.
11. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа алгебраической модели конструктивной логики // Свидетельство о государственной регистрации RUS 2018613348. Заявка №2017662580 от 04.12.2017. Дата регистрации в Реестре программ для ЭВМ 13.03.18г.
12. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Алгебраическая модель конструктивной логики: монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2017. 245 с.
13. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Ластовецкий А.Г., Аверьянова Д.А. Тактика применения алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/1-5.pdf> (дата обращения: 24.08.2016). DOI:10.12737/ 21275.
14. Хромушин В.А., Честнова Т.В., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ MedGE №2010616980 // Заявка №2010615149 от 24.08.2010. Зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 19.10.2010

Фонд содействия национальным проектам в области общественного здравоохранения
«Здоровье и Развитие»

Мобильные технологии в общественном здравоохранении и формировании здорового образа жизни: на примере программы СМСмаме

Дмитриева Елена Викторовна

Россия

e-mail: edmitrieva@fzr.ru

Изменение показателей здоровья беременных женщин и женщин с детьми до 1 года достигается с помощью проведения коммуникативных программ, направленных на изменение поведения. Примером является программа СМС маме, в которой разработанный уникальный искусственный интеллект, сопровождает пользователя в течение всего срока беременности и первых лет жизни ребенка.

Мобильные технологии изменения поведения, общественное здравоохранение

Согласно социологическим исследованиям, 92% россиян имеют как минимум один мобильный телефон. Доступность, распространенность и удобство мобильных устройств оказывает существенное влияние не только на сферу связи, но и на другие общественные институты. Все большее число сервисов доступно через интернет или по телефону, стремится развигивать мобильный формат. Эта тенденция охватила и сферу общественного здравоохранения. Примером может служить возникшая как в развитых, так и в развивающихся странах сфера мобильного здоровья.

Мобильное здоровье (от англ. Mobile health или mHealth) – общее название проектов в сфере общественного здравоохранения, основанных на использовании мобильных устройств с целью диагностики, информирования, образования и мотивации пациента, а также формирования приверженности к лечению и посещению врача и т.д. В таких программах сотовые телефоны, смартфоны, планшетные компьютеры, КПК и подключаемые к ним модули позволяют дистанционно сделать УЗИ, анализ крови, вести электронную карту пациента, посетить видеоконференцию с врачом, получить своевременное напоминание о приеме препарата, а также получать информацию о здоровье

на свой мобильный телефон/смартфон с рекомендациями по различным вопросам лечения, профилактики и др.

Программы в сфере mHealth (мобильное здравоохранение) обеспечивают максимальный охват при минимальных затратах, оказывая наиболее существенное воздействие на изменение поведения в сфере охраны здоровья и формирования здорового образа жизни.

Теоретико-методологическими основаниями для проведения кампаний в сфере мобильного здравоохранения, направленных на изменение поведения индивида в отношении здоровья являются представления о стадийности изменения поведения, коммуникативном процессе, роли социологических исследований в изучении динамики ценностей, установок и поведения.

С учетом возникших в последние годы технологических возможностей в сфере мобильных технологий, была разработана коммуникативная программа СМС маме для удовлетворения потребностей пользователей в информации о детско-материнском здоровье. Все сообщения для данного сервиса разработаны ведущими специалистами Министерства здравоохранения РФ и экспертами ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Для индивидуальной доставки контента каждому пользователю согласно его персональным параметрам (срок беременности, дата родов, день рождения ребенка) был разработан уникальный искусственный интеллект, сопровождающий пользователя в течение всего срока беременности и первых лет жизни ребенка. Одно из уникальных преимуществ сервиса заключается в том, что сервис учитывает разнообразие

предпочтений пользователей в отношении каналов доставки на мобильные телефоны и смартфоны. Поэтому сервис предлагает пользователю на выбор максимальное число компонентов: мессенджеры, мобильные приложения, СМС-рассылку, email, вебинары, социальные сети, Youtube и другие.

Сервис доступен широким слоям населения на всей территории страны. На данный момент программой охвачено более 2 млн. человек на всей территории РФ. Проект ориентирован исключительно на решение социальных вопросов, в частности призван повысить информированность женщин по вопросам здоровья и заботы о беременности, социальной защиты и поддержки (пособия, родовые сертификаты, выплаты и т.д.). Программа обеспечивает регулярный контакт с каждым клиентом в среднем в течение 1 года не реже 2 раз в неделю.

Разработанная система мониторинга эффективности коммуникативной кампании показала, что бо-

лее 94% пользователей остаются активными подписчиками всего срока действия программы – 9 месяцев беременности и первого года ребенка. 97% респондентов подтвердили, что им понравилась программа. 90% респондентов сохраняют сообщения в телефоне, чтобы воспользоваться ими еще раз или поделиться с друзьями; 3/4 респондентов рекомендовали программу своим друзьям. Женщин, бросивших курить в период беременности, среди пользователей программы СМСмаме в 3 раза больше, чем среди респондентов контрольной группы. Более 90% респондентов сообщили, что следуют рекомендациям, указанным в сообщениях. Число тех, кто использует витамины и фолиевую кислоту среди пользователей программы СМСмаме в 2 раза превышает аналогичное среди контрольной группы.

Проект одобрен Министерством Здравоохранения РФ и Агентством Стратегических Инициатив (АСИ), реализуется на всей территории РФ.

Опыт работы локального этического комитета медицинского университета

Изможерова Н. В

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, д.3, тел. +79122899213,

e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Аннотация: Рассматривается опыт работы Локального этического комитета медицинского университета. В статье рассмотрены наиболее проблемные аспекты этической экспертизы диссертационных исследований, анализируются причины проблем, возникающих при их рассмотрении. Уделено внимание этической экспертизе работ, проводимых студентами в процессе обучения.

Ключевые слова: Локальный этический комитет, этическая экспертиза, диссертационные исследования.

Введение: Локальный этический комитет (ЛЭК) был создан в Уральской государственной медицинской академии (сегодня – Уральский государственный медицинский университет) в 2000 году. Организация работы ЛЭК представляет сложную задачу, от слаженной работы специалистов, включенных в его состав, зависит эффективность этической экспертизы.

Цель: проанализировать опыт работы ЛЭК Уральского медицинского университета.

Для оптимизации работы ЛЭК положение о локальном этическом комитете регулярно пересматривается в соответствии с изменением законодательства. В существующих положениях ЛЭК четко прописаны правила, форма и сроки подачи документов для рассмотрения их этическим комитетом, что позволяет избегать спорных и конфликтных ситуаций.

В последние несколько лет востребованность этической экспертизы была очень высокой. Так в 2015 году рассмотрено 155, в 2016 – 153, в 2017- заявлений. Рассмотрению заявлений на заседании комитета предшествовала большая экспертная работа.

Наибольшее внимание ЛЭК УГМУ уделяет экспертизе многоцентровых клинических исследований. На базе университета имеется несколько центров, выполняющих исследования в области кардиологии, пульмонологии, эндокринологии, ревматологии и педиатрии. При работе уделяется внимание своевременности подачи документов, их качественному и количественному составу, а также процедуре голосования с учетом имеющегося конфликта интересов, так как нередко несколько членов ЛЭК могут принимать участие в рассматриваемом клиническом исследовании.

Особую специфику представляет экспертиза диссертационных исследований. Этическая экспертиза диссертационных исследований обязательно должна осуществляться на этапе планирования, в противном случае исследователь рискует выполнить исследование, противоречащее современным этическим нормам, что может привести к достаточно серьезным последствиям.

Вопросам преподавания биоэтики долгое время уделялось недостаточное внимание, поэтому многие врачи имеют в данной области недостаточный уро-

вень подготовки. Вопросы биоэтики практически не обсуждаются в программах профессиональной переподготовки и повышения квалификации, в связи с чем как врач, так и исследователь остаются незащищенными перед сложными этическими и правовыми аспектами исследований.

Формальное отношение к процедуре подписания информированного согласия нередко приводит к нарушениям прав пациентов в реальной клинической практике. При проведении диссертационных исследований зачастую предпринимаются попытки использования стандартных информированных согласий, разработанных на клинических базах университета, тогда как проведение исследований требует создания специфических форм, в которых подробно прописываются процедуры исследования и возможные риски. Наличие такого согласия защищает не только права пациентов, но и исследователей.

Особого внимания заслуживает организация научно-исследовательской работы студентов с этической точки зрения. Проведение студенческих исследований также должно становиться предметом этической экспертизы. Безусловно вся полнота ответственности в данном случае ложится на руководителя, который должен подготовить проект для этической экспертизы, после проведения которой все участники должны быть подробно проинструктированы. При подготовке участников этическим вопросам проведения должно быть уделено особое внимание, особенно это касается процедуры подписания информированного согласия и сохранения конфиденциальности личной информации пациента. В настоящее время ЛЭК ФГБОУ ВО УГМУ регулярно рассматривает студенческие научно-исследовательские работы.

Выводы: Таким образом, накопленный опыт работы позволяет говорить о достаточной эффективности работы ЛЭК и его значительной роли в работе медицинского университета, решающего широкий круг задач в области подготовки специалистов в области здравоохранения, а также научных исследований, направленных на разработку новых медицинских технологий.

Диагностический Скрининг-центр с индивидуальной фитоэндоэкологической реабилитацией

Туманова Анна Леоновна,

СИРУДН г. Сочи ул. Роз 14, Россия, тел. 89184051700

e-mail: Tymanova@mail.ru,

Для круглогодичной загрузки санатория предлагается внедрение индивидуальной фитоэндоэкологической реабилитации, основанной на собственных разработках, обеспечивающих высокий процент результативности внедрений.

Ключевые слова: скрининг-диагностика, фитореабилитация, эндоэкология

Центры скрининг - диагностики особо актуальны для санаториев, куда как правило поступают необследованные «отдыхающие», иногда правда имеющие санаторно-курортные карты. Возникает проблема. Согласно купленной путёвке с уже оплаченным лечением, санаторий обязан выполнить весь перечень процедур, многие из которых имеют противопоказания. Выявленные при скрининг-диагностике подозрения на скрытую патологию, позволяют своевременно провести дообследование и аргументированно изменить тактику дальнейшего, но высоко- эффективного санаторно-курортного лечения.

Для индивидуальной оценки, определения портрета организма и персонифицированного комплекса услуг для профилактики и фито реабилитации нами разработаны аппаратно-программные комплексы, достоверность которых проверена нами на многочисленных клинических исследованиях. Для достоверности получаемой информации, отработана комплексная диагностика организма в «целом» на основе АПК с оценкой через разные «входные» позиции и способы, позволяющие неинвазивно, быстро и безвредно определить полный портрет организма и определить достоверность получаемой информации путём сравнения блоков совпадающей информации. Проведенные научно-прикладные исследования по поставленным целям и задачам и практические внедрения показали высокую результативность (от 83 до 97 %)

Пример практического выхода методика «Индивидуальное фито экологическое оздоровление (ИФЭО)»

Наш метод основывается на комплексном подходе к здоровью человека и доказывает важность повседневной работы как над физическим, так и над экологической грамотностью, психологическим и духовным состоянием. Такой подход помогает достичь оптимального здоровья в любом возрасте и позволяет значительно улучшить «качество жизни». Загрязнение окружающей среды, ежедневное употребление переработанных, а не органических продуктов, сидячий образ жизни, работа, стресс и прежде всего — нездоровые привычки и образ жизни - все это заставля-

ет наше тело и разум находится в постоянной борьбе, чтобы адаптироваться к этим условиям. В результате, со временем тело накапливает токсины, постепенно снижаются жизненные функции, вредное воздействие на организм увеличивается, особенно, если люди продолжают жить точно так же, практически ничего не предпринимая для изменения ситуации.

Традиции питания важная часть, создаваемого нами оздоровительного метода. Она позволяет продемонстрировать, что здоровье зависит не только от качества и ингредиентов пищи. Особую роль играет возможность переварить и правильно усвоить то, что съел. Несбалансированное питание приводит к усиленной выработке в организме токсинов. В современных условиях необходима пища, которая помогает запустить механизмы очищения тела на клеточном уровне, способствующая восстановлению и омоложению организма, обладающая иммуномодулирующими свойствами и противомикробной защитой, позволяющая запускать механизмы адаптации к среде обитания. Суперфуд «Живая хлорелла детокс» - пищевой концентрат, который в своём составе в достаточном количестве содержит все компоненты, обеспечивающие противомикробную, антибактериальную защиту и иммуномодулирующий эффект.

Эффективность Суперфуда можно активизировать совмещённым употреблением с пищевыми синергистами. Сочетание такого питания с индивидуально подобранными фито синергистами, бальнеологическими и физиотерапевтическими процедурами способствует всестороннему оздоровлению организма, позволяет разрабатывать рекомендации по питанию для повседневной жизни, которые помогают улучшить качество жизни, способствовать сохранению массового здоровья. Выделенные же группы риска склонны были к повторным посещениям в межсезонье и обеспечивали круглогодичную загрузку санаториев, названную нами «курортная диспансеризация» и «курортная реабилитация»

Такой подход позволил не только выделять группы риска, среди неотобранного потока обследуемых и до-

бываться высокого процента (до 97%) оздоровления, но и выявлять скрытые, ранее не диагностируемые заболевания и своевременно направлять на до обследование и лечение к профильным специалистам.

Разработан метод комплексной скрининг диагностики, способный быстро, неинвазивно и безвредно определить полный портрет организма и обеспечить индивидуальный подбор всех необходимых услуг для

профилактики и фитореабилитации. Такой подход позволил не только выделять группы риска, среди неотобранного потока обследуемых и добиваться высокого процента (до 97%) оздоровления, но и выявлять скрытые, ранее не диагностируемые заболевания и своевременно направлять на до обследование и лечение к профильным специалистам.

Курсовая работа студентов медицинских вузов как часть дистанционного самостоятельного образовательного процесса

Ураков Александр Ливиевич,

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

Уракова Наталья Александровна, Ижевская государственная медицинская академия, Россия

Самородов Александр Владимирович, Башкирский государственный медицинский университет, Россия

Баширова Линара Ирековна, Ижевская государственная медицинская академия, Россия

e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Основной целью данной работы является представление собственного опыта попытки актуализации знаний, полученных в рамках учебной программы. Основной метод заключается в том, что студентам третьего курса выполняется курсовая работа по темам, связанным с опубликованными работами рецензируемых периодических изданий в области фармакологии и клинической фармакологии с кратким анализом выбранных статей, что активизирует усвоение и закрепление полученных базовых знаний и формирует навыки самостоятельной учебной деятельности.

Ключевые слова: дистанционный образовательный процесс, курсовая работа, анализ рецензированных статей.

В настоящее время вполне реальна ситуация в которой знания, приобретенные в рамках учебной программы, могут потерять свою актуальность. В условиях реформирования системы высшего образования возрастает значимость самостоятельной работы как неотъемлемой части дистанционного образовательного процесса [1]. Одной из ключевых задач профессорско-преподавательского состава Высшей школы является формирование творческой личности будущего специалиста, способного к саморазвитию и самообразованию [2]. Следует отметить, что это невозможно путем пассивной передачи преподавателем собственных знаний, оно требует воспитания сознательного отношения самих учащихся к овладению теоретическими и практическими знаниями, привития привычки к интеллектуальному труду. Для решения данной проблемы вместо традиционного способа обучения внедряются новые технологии, которые, безусловно, повышают и статус процесса образования и качество закрепления полученных в вузе знаний [3].

Принимая во внимание факт того, что большинство студентов не стремятся к систематизации материала для его лучшего понимания на кафедре общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии студентами третьего курса выполняется курсовая работа как дистанционная форма самостоятельной работы. Студентам предлагаются темы, связанные с опубликованными работами рецензированных периодических изданий из об-

ласти фармакологии и клинической фармакологии, например журналов «Обзоры по клинической фармакологии и фармакотерапии», «Фармация», «Экспериментальная и клиническая фармакология». Будущие специалисты лечебного профиля и педиатры, исходя из личных предпочтений с перспективой выбора будущей клинической специальности, отбирают пятнадцать журнальных статей. Курсовая работа заключается в обзоре выбранных статей, что формирует навыки работы с периодической литературой, систематизации получаемого материала и формированию собственной оценки обоснованности применения и реализуемые положительные клинические эффекты лекарственных препаратов. Также в качестве альтернативы предлагается на выбор учащегося провести и анализ эффективности разных методов лечения конкретной клинической нозологической единицы с подбором статей из рецензированных журналов для аргументации своей позиции.

Выполнение данной курсовой работы на кафедре общей и клинической фармакологии Ижевской государственной медицинской академии является одной из форм реализации в учебном процессе самостоятельной дистанционной внеаудиторной работы студентов, которая включает творческую составляющую, способствует закреплению полученных знаний, формирует навыки самостоятельной учебной деятельности и закладывает основу клинического мышления.

Список литературы:

1. Балахонов А.В., Незговорова В.В. Франко-германский маятник в российском медицинском образовании. // Медицина. XXI век. – 2008, № 9. С. 94-101.
2. Маевская В.А., Чурилов Л.П. О медицинском образовании в России и за рубежом. Ч.I-III. // Вестник МАПО. 2002. Т. 11, № 4. С. 2.
3. Мельникова И.Ю., Романцов М.Г. Особенности медицинского образования и роль преподавателя вуза в образовательном процессе на современном этапе // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11-2. – С. 47-52

Роль вовлеченности специалистов здравоохранения в процесс сбора данных по безопасности лекарственных препаратов

Шуникова Мария Игоревна,

врач клинический фармаколог ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №5», кандидат медицинских наук,
e-mail: 937593@mail.ru

Хохлов Александр Александрович,

Лаборант кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук,
e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru

Аннотация. Цель: Выявить причины низкой активности оповещения и выработать план работы по увеличению эффективности сбора данных по безопасности использования лекарственных препаратов.

Методы: Обработано 76 анонимных анкет врачей г. Ярославля о проблемах безопасности лекарств.

Результаты: Зарегистрирован низкий уровень понимания целей отправки формы «Извещение о нежелательной реакции», ответственности врача за информирование Росздравнадзора, незнание процедур передачи сообщения, административные причины. Реализованы действия по увеличению эффективности обмена данными.

Заключение: Необходима реализация комплекса мероприятий, охватывающих все заинтересованные стороны и субъектов обращения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармаконадзор, нежелательное явление, спонтанное сообщение.

Введение

Фармаконадзор – вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. Одним из основных его инструментов является метод спонтанных сообщений от субъектов обращения лекарственных средств: производителей, держателей регистрационных удостоверений, специалистов системы здравоохранения (врачей, фармацевтических работников) и пациентов. Количество ежегодно поступающих в Росздравнадзор сообщений постоянно растет, однако по-прежнему остается существенно ниже, чем в странах Евросоюза или США. Таким образом, вопрос вовлеченности специалистов здравоохранения к процессу сбора данных по безопасности применения лекарственных препаратов в системе фармаконадзора представляется нам чрезвычайно важным.

Обзор литературы

Международный опыт проведения контроля безопасности свидетельствует о ведущей роли врача в осуществлении сбора и передачи информации о случаях нежелательных событий при приеме лекарственных препаратов в уполномоченные органы и, в конечном счете, направлении в международную базу данных центра мониторинга Упсалы (Швейцария). В мире используются различные методы стимулирования пре-

доставления сообщений. 1) Осуществление контроля за «отслеживаемыми» препаратами («контроль случая предписания», Великобритания), когда врачу предлагается, сообщать о любых явлениях, резвившихся у пациента, принимающего отслеживаемый препарат по специальной форме. 2) Информирование работников здравоохранения о рациональном и безопасном использовании лекарств (Центр по оценке и изучению лекарств, CDER, США). 3) Система компенсации медицинских расходов лицам, пострадавшим от побочного действия лекарств, при условии, что требования инструкции по применению были соблюдены (Япония). 4) Соблюдение полной конфиденциальности, исключение применения дисциплинарных или иных мер по отношению к предоставившему сведения или его коллегам по работе (Республика Беларусь).

Цель исследования

Выявить причины низкой активности оповещения на региональном уровне, выработать план работы по увеличению эффективности обмена данными по безопасности применения лекарственных препаратов между заинтересованными сторонами и разработать, приступить к реализации плана по увеличению числа спонтанных сообщений.

Методы исследования

Нами было проведено анонимное анкетирование среди врачей г. Ярославля для выявления частоты на-

блюдения и репортирования случаев возникновения нежелательных явлений при применении лекарственных препаратов. В опросе приняли участие 76 специалистов разных специальностей (Таблица 1) с большим стажем работы (стаж работы более 10 лет имели 74% опрошенных). Из специалистов, принявших участие в анкетировании, в стационарном звене работают 53 (69,7%), амбулаторном - 18 (23,7%), дневном стационаре - 2 (2,6%), сотрудники университета - 3 (4,0%). В анкете были представлены следующие вопросы: Как часто Вы видите нежелательные реакции на лекарственные препараты? Как часто Вы заполняете форму извещения о нежелательной реакции? С чем связаны проблемы с отправкой сообщения? О каких случаях развития нежелательных реакций необходимо сообщать?

Таблица 1.

Специальность	Количество
терапевт	16
фтизиатр	11
хирург	7
пульмонолог	7
невролог	6
анестезиолог-реаниматолог	5
клинический фармаколог	5
гастроэнтеролог	3
ревматолог	2
офтальмолог	2
акушер-гинеколог	2
педиатр	2
врач общей практики	1
травматолог	1
эндокринолог	1
уролог	1
психиатр	1
не была указана	3
Общий итог	76

Результаты и дискуссия

Частота выявления нежелательных реакций варьирует. Результаты опроса представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Частота выявления нежелательных реакций	Частота ответов
Более 1 раза в неделю	5 (6,6%)
1 раз в неделю	4 (5,3%)
от 1 до 3 раз в месяц	9 (11,8%)
1 раз в месяц	12 (15,8)
1 раз в 3 месяца	17 (22,4%)
реже 1 раза в 6 месяцев	27 (35,5)
Не чаще 1 раза в год	2 (2,6%)

При этом большинство опрошенных никогда не заполняют Форму извещения о нежелательной реакции (47,4%). Наиболее частой проблемой, связанной с заполнением формы являлось отсутствие уверенности в наличии связи реакции с приемом препарата. 12% специалистов не считают заполнение Формы извещения своей обязанностью. Регистрировался низкий уровень понимания целей отправки формы «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата», незнание процедуры отправки сообщения, заблуждение относительно ответственности врача за информирование Росздравнадзора о случаях НР, административные причины (опасения проверок, нехватка времени, необходимость оформлять протокол ВК, влияние администрации ЛПУ).

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной осведомленности врачей о значимости сбора спонтанных сообщений в глобальной системе контроля безопасности применения лекарственных препаратов.

На основе полученных результатов нами реализованы следующие действия по увеличению эффективности обмена данными по безопасности применения лекарственных препаратов:

- Создание регионального Центра Фармаконадзора.
- Оснащение Центра программным обеспечением для регистрации и обработки поступающих сообщений согласно применимым регуляторным и нормативным требованиям РФ, ЕАЭС, на основе международного формата ICH E2B.
- Наличие выделенной бесплатной телефонной линии с приемом сообщений 24 часа 7 дней в неделю.
- Оформление информационного взаимодействия Центра с региональным отделом Росздравнадзора.
- Проведение образовательных мероприятий для специалистов системы здравоохранения (врачей, фармацевтов).
- Работа с населением через общественные организации пациентов, медицинские и аптечные организации.

Заключение

Предложенные методы, по нашим оценкам, позволяют увеличить эффективность обмена данными по безопасности применения лекарственных препаратов между заинтересованными сторонами. Для решения поставленной задачи активизации сбора данных по безопасности использования лекарственных препаратов необходима реализация комплекса мероприятий, охватывающих все заинтересованные стороны и непосредственных субъектов обращения лекарственных препаратов.

Фармакокинетика ноопепта и его активного метаболита циклопролилглицина у крыс

Бойко Светлана Семеновна,

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт имени В.В.Закусова» (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова» 125315, г.Москва, ул. Балтийская, д.8; тел. 79167874845
email: svboyko@gmail.com

Жердев Владимир Павлович,

адрес тот же,
email: zherdevpharm@mail.ru

Шевченко Роман Владимирович,

адрес тот же,
email: rmn.shev@gmail.com

Аннотация. В связи с большим ростом нейropsychических заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций (депрессия, ишемия, травмы головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, инсульты, инфекционные и возрастные заболевания) актуальной является разработка и внедрение в медицинскую практику новых ноотропных лекарственных средств. Исследование их фармакокинетики и выявление активных метаболитов является необходимым этапом для эффективного и безопасного применения новых лекарственных средств в клинике (1). Это направление исследований особенно важно для пептидных лекарственных препаратов в связи с их энзиматической неустойчивостью и низкой биодоступностью. При изучении фармакокинетики ноотропного препарата ноопепта было показано, что обнаруженный в плазме и мозге крыс метаболит цикло-пролил-L-глицин (ЦПГ) по своим фармакокинетическим параметрам значительно отличается от ноопепта, но в то же время обладает сходным с ноопептом многокомпонентным спектром фармакологического действия, в том числе влиянием на высшие интегративные функции памяти.

Ключевые слова: ноопепт, циклопролилглицин (ЦПГ), фармакокинетические параметры.

Введение

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» создан пептидный аналог пирacetama и вазопессина ноопепт - этиловый эфир N-фенил-ацетилпролил-L-глицина, который разрешен к медицинскому применению в качестве ноотропного средства. Целью данной работы явилось изучение экспериментальной фармакокинетики и метаболизма ноопепта в плазме и мозге крыс после перорального введения субстанции ноопепта. Был выявлен активный метаболит, идентифицирована его структура, проведено количественное определение исходного соединения и продукта его биотрансформации у экспериментальных животных, изучены фармакологические свойства ноопепта и циклопролилглицина и показан существенный вклад метаболита в реализацию фармакологических эффектов ноопепта.

Обзор литературы

Имеются литературные данные о том, что природные нейропептиды - вазопрессин, АКТГ, вещество P, тиролиберин и др., содержащиеся в качестве концевых фрагментов циклические аминокислоты - пролин, пироглутаминовую кислоту, а также глицин - являются эндогенными регуляторами процессов памяти (2).

В то же время данные литературы свидетельствуют о быстром и интенсивном метаболизме пептидных соединений, низкой величины биодоступности, плохой проницаемостью через ГЭБ, при этом в процессе их пресистемной элиминации возможно образование метаболитов, обладающих собственной фармакологической активностью. В связи с вышеизложенным внедрение в медицинскую практику модифицированных новых лекарственных средств на основе природных нейропептидов с высокой ноотропной активностью и улучшенными фармакокинетическими свойствами - энзиматической устойчивостью и высокой биодоступностью - для лечения нейropsychических заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, является актуальной задачей современной клинической медицины и психофармакологии.

Методы исследования

Исследование фармакокинетики и метаболизма ноопепта проводили на беспородных крысах-самцах массой 180-220 г после перорального введения водного раствора субстанции ноопепта в дозе 50 мг/кг. Животных декапитировали в дискретные интервалы времени (через 5, 10, 15, 20, 30 мин и 1, 2, 4, 6 часов после введения ноопепта), собирали кровь и извле-

кали мозг, проводили экстракцию и пробоподготовку опытных образцов. Количественное определение ноопепта и ЦПГ проводили методом ВЭЖХ-масс-спектрометрии. На основе полученных данных рассчитывали основные фармакокинетические параметры исследуемых соединений.

Результаты и дискуссия

При изучении фармакокинетики ноопепта было показано, что препарат подвергается интенсивной биотрансформации с образованием метаболита циклической структуры - ЦПГ, фармакокинетика и фармакокинетические параметры которого значительно отличались от фармакокинетических параметров ноопепта (3).

Таблица. Фармакокинетические параметры ноопепта и ЦПГ в плазме крови и мозге крыс после перорального введения ноопепта.

Параметры	Ноопепт, Плазма	Ноопепт,	ЦПГ, Плазма	ЦПГ, Мозг
AUC, мкг/мл ч	0.31±0.03	0.50±0.45	2.80±0.35	5.22±
Ke1, 1/ч	3.68±0.66	3.47±0.45	0.26±0.05	0.24±0.06
T 1/2, ч	0.19±0.03	0.20±0.23	2.65±0.07	2.87±0.09

Так, период полувыведения метаболита из плазмы и мозга крыс значительно продолжительнее по сравнению с аналогичными параметрами ноопепта и соответственно значительно более низкой величины константы элиминации в мозге. Величины площадей под фармакокинетическими кривыми ЦПГ значительно больше как в плазме, так и в мозге крыс по сравнению с аналогичными параметрами ноопепта. Более высокое значение площади под фармакокинетической кривой как ноопепта, так и ЦПГ в мозге по сравнению с этим параметром в плазме свидетельствует о хорошей проницаемости указанных соединений через ГЭБ крыс, что указывает на возможное непосредственное влияние обоих соединений на когнитивные системы мозга крыс. Это предположение получило экспериментальное подтверждение при последующем изучении фармакологических эффектов изучаемых соединений. Так, при изучении фармакологической активности ноопепта и ЦПГ в тесте УРПИ показано, что оба соединения проявляют ноотропную активность, которая в большей степени выражена у плохо обучающихся животных (4). Помимо ноотропного эффекта,

оба соединения обладают нейропротективным действием у животных с ишемией мозга (5). Кроме того, они проявляют анксиолитическую активность, выявленную у линейных животных 2-х видов, отличающихся по типу эмоциональной реакции на стресс (6). Показано также их положительное влияние на гематологические показатели крови и улучшение мозгового кровотока в условиях ишемии (5). Указанные эффекты как ноопепта, так и ЦПГ связаны с наличием в их структуре пролина, с глицином связано улучшение гемореологических показателей крови, что сопровождается нейропротективным эффектом (6).

Заключение

В результате проведенных исследований было установлено, что фармакокинетические параметры активного метаболита ЦПГ значительно отличаются от параметров ноопепта, а именно, более продолжительным периодом полувыведения и большей величиной площади под фармакокинетической кривой, что указывает на большую энзиматическую устойчивость ЦПГ по сравнению с ноопептом.

Микробиом организма и пробиотическая терапия системной красной волчанки

Гульнева М.Ю.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, Россия

e-mail: m.gulneva m.gulneva@rambler.ru

Аннотация

В работе представлены результаты изучения особенностей микробиоты организма у больных системной красной волчанкой (СКВ). Проведено клинико-лабораторное обследование 36 пациентов и, выполнено изучение микрофлоры кишечника, слизистых оболочек носа и мочи с помощью методов микробиологического исследования, показавшее значительное изменение микробиоценоза организма. У пациентов наблюдалось развитие дисбиоза, условно-патогенные бактерии семейства Enterobacteriaceae, золотистый стафилококк обнаруживались в кишечнике, моче и на слизистых оболочках носа. Патогенетически обоснованное применение пробиотических добавок оказывало позитивное модулирующее действие на микрофлору организма больных.

Ключевые слова. Системная красная волчанка, микробиом, пробиотики.

Введение

В настоящее время особенности микробиома все чаще рассматриваются как один из ключевых факторов начала, течения и исхода ревматических заболеваний (Гульнева М. Ю. и соавт.). Организм человека колонизирован миллионами микроорганизмов, названными микробиомом, которые взаимодействуют с тканями в кооперативном и симбиотическом отношении. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что кишечные микробы могут быть вовлечены в иницирование и усиление аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (Ruiz L. et al.). Несмотря на недавний прогресс в понимании того, что представители микробиоты влияют на патофизиологию волчанки, исследования все еще ограничены и немногочисленны. Вместе с тем имеются данные о потенциальном терапевтическом преимуществе модуляции состава микробиоты кишечника путем перорального введения пробиотических или модифицированных организмов, экспрессирующих отобранные антигены, для лечения аутоиммунных заболеваний.

Цель исследования

Изучение особенностей микробиома организма и оценка влияния пробиотических добавок на клинические проявления дисбиоза и микробный статус больных системной красной волчанкой (СКВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено клинико-лабораторное обследование 36 больных СКВ. Больные СКВ — женщины в возрасте 49,80 ± 7,74 лет. Средняя длительность заболевания была в пределах 13,05 ± 10,51 лет. Активность СКВ была низкой (I) у 16 больных (44,44%), средней (II) — у 20 больных (55,56%). Отмечалось подострое течение СКВ у 21 больной (58,33%). Хронический вариант течения СКВ наблюдался у 15 больных (41,67%). Методами микробиологического исследования выполнено изучение микрофлоры ки-

шечника с определением видового и количественного состава в Ig КОЕ/г испражнений, исследование микрофлоры слизистых оболочек носа и мочи. Микробный пейзаж проанализирован в сравнении с результатами исследования микрофлоры кишечника у 40 лиц группы сравнения. Больным, у которых установлено нарушение микрофлоры кишечника III степени и клиническими проявлениями дисбиоза, был рекомендован 20-дневный курс, включавший применение препарата бифиформ (Bifiform) и сиропа лактулозы в стандартных дозировках в качестве дополнения к основной терапии. Через 14 дней после окончания приема препаратов было проведено повторное микробиологическое обследование пациентов.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что микробиологические нарушения микрофлоры толстого кишечника различной степени обнаруживались у 97% больных СКВ. Изменение микробного биоценоза открытых биотопов организма больных характеризовалось нарушением количества и качественных характеристик микрофлоры толстого кишечника. У больных СКВ наблюдалось увеличение частоты встречаемости энтерококков до 50%, тогда как у лиц группы сравнения этот показатель составлял 10% (p<0,05). С большей частотой выделяли кишечные палочки со сниженной ферментативной активностью (p<0,01). При СКВ значительно чаще выявлялись условно-патогенные энтеробактерии (УПЭБ) и стафилококки, включая вид *S. aureus* (p<0,01). УПЭБ были представлены видами: *Klebsiella* spp. (11,11%) и *Enterobacter* spp. (50%). Повышалась частота встречаемости в кишечнике больных микроорганизмов, обладающих гемолитической активностью (p<0,01). У больных СКВ установлено значительное снижение количества облигатных представителей микрофлоры кишечника:

бифидобактерий, бактериоидов и кишечных палочек с типичными ферментативными свойствами ($p < 0,05$). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* и стафилококки определялись в существенно большем количестве при СКВ, чем у лиц группы сравнения (соответственно $Ig\ 5,25 \pm 0,96$ и $Ig\ 2,60 \pm 0,55$ КОЕ/г; $Ig\ 5,90 \pm 0,53$ и 0 КОЕ/г, $p < 0,01$). Более чем у 50% больных формировались микробиологические нарушения микрофлоры кишечника III степени. Характеризуя качественный состав микрофлоры слизистых оболочек носа у больных СКВ, следует отметить более частое обнаружение *S. aureus* при снижении процента выявления *S. epidermidis* и *Microssoccus* spp. ($p < 0,01$). Наряду с типичными резидентными микроорганизмами, на слизистой оболочке носа существенно чаще обнаруживались условно-патогенные грамотрицательные бактерии родов *Klebsiella* и *Acinetobacter* ($p < 0,05$). У больных СКВ возросло значение коагулазоположительных стафилококков, которые перешли из разряда транзиторных в состав добавочных видов. Микробиологическое изучение мочи у больных СКВ выявило частое выделение микроорганизмов из данного биотопа, до 75%, у лиц группы сравнения этот показатель составил 17,5% ($p < 0,01$). Количество микроорганизмов в моче также было существенно выше и достигало значений $Ig\ 5,89 \pm 1,43$ КОЕ/мл ($p < 0,05$), с преобладанием в составе микробиоценоза бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и вида *E. coli*. Условно-патогенные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* родов *Enterobacter* и *Klebsiella* обнаруживали в моче и на слизистых оболочках носа, что характеризует возможную транслокацию микроорганизмов в нетипичные биотопы. Повышение частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов у больных СКВ сопряжено с увеличением риска развития инфекций и поддержанием хронического воспалительного процесса, индуцированного эндотоксином. У пациентов с СКВ после применения курса коррекции наблюдалось значительное снижение частоты обнаружения УПЭБ в кишечнике, до лечения данные

микроорганизмы были выделены у 100% больных, после лечения — у 45,45% обследованных ($p < 0,05$). Результаты исследования количественного состава микрофлоры кишечника больных СКВ свидетельствуют об уменьшении количества кишечных палочек со сниженной ферментативной активностью в результате применения пробиотика ($p < 0,05$). После курса лечения в кишечнике больных СКВ не обнаруживали стафилококки вида *S. aureus* ($p < 0,01$) и на слизистых оболочках носа золотистый стафилококк не был выявлен, тогда как до лечения *S. aureus* высевали у 54,55% больных ($p < 0,05$). После курса применения пробиотика и пребиотика у больных СКВ большинство клинических кишечных симптомов дисбиоза регрессировали, сохранялось снижение аппетита у двух пациентов и периодические боли в животе у одного пациента ($p < 0,05$). Снижение колонизации слизистых оболочек носа и мочи УПЭБ и *S. aureus* может свидетельствовать о подавлении процессов транслокации условно-патогенных микроорганизмов (Бондаренко В. М.). Применение пробиотиков у пациентов с СКВ продемонстрировало нормализующее модулирующее действие на микрофлору организма, что имеет значение в реализации барьерной функции слизистой кишечника и способствует снижению эндоинтоксикации, нормализации физиологических процессов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении микробиоценоза организма у больных с СКВ. Дисбиотические изменения характеризовались выявлением условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, золотистого стафилококка в кишечнике, моче и на слизистых оболочках носа. Применение комбинации пре- и пробиотика является новым патогенетически обоснованным терапевтическим подходом и дает возможность персонализировать и оптимизировать терапию СКВ.

Список литературы

1. Бондаренко В. М. (2011). Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. — М.: Триада, 2011. — 87 с.
2. Гульнева М. Ю., Носков С. М., Малафеева Э. В. (2016). Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 100–104.
3. Ruiz L., López P., Suárez A., Sánchez B., Margolles A. (2018). The role of gut microbiota in lupus: what we know in 2018? *Expert Rev Clin Immunol*. — 2018. — Vol. 14 — №10. — P. 787-792.

Инновационные подходы в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза с использованием наночастиц серебра

Захаров А.,

Ярославский государственный медицинский университет, Россия
e-mail: Yrzahan@mail.ru

Хохлов А.,

Ярославский государственный медицинский университет, Россия
e-mail: al460935@yandex.ru

Эргешов А.,

Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза
e-mail: cnit@ctri.ru

Аннотация. Цель работы состояла в экспериментальной оценке противотуберкулёзной активности наночастиц серебра. В исследованиях *in vitro* на материале 117 клинических изолятов с устойчивостью к изониазиду (ЛУН-МБТ) и 108 штаммов МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-МБТ) изучали подавляющую активность наночастиц серебра в монорежиме и в сочетании с изониазидом. *In vivo* на модели лекарственно-устойчивого туберкулёза у 65 мышей линии Balb/c по критериям выживаемости, высеваемости МБТ из лёгких и патоморфологическим данным оценивали химиотерапевтическую эффективность наночастиц. Бактерицидное действие наночастиц на ЛУН-МБТ наблюдалось в 48,1%, на МЛУ-МБТ — в 41,7%. В сочетании с изониазидом аналогичные показатели составили 65,3% и 60,5% соответственно. Все критерии оценки эффективности химиотерапии на модели туберкулёза имели статистически значимые приоритеты при сочетанном применении наночастиц и изониазида. Результаты проведённых экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности использования наночастиц серебра в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Ключевые слова: наночастицы серебра, изониазид, лекарственно-устойчивый туберкулёз, экспериментальный туберкулёз.

Введение

По данным ВОЗ [1] ежегодно на планете заболевают туберкулёзом более 10 млн. человек, умирает более 1,5 млн. больных, в том числе около 400 тыс. на фоне ВИЧ-инфекции. Туберкулёз, занимая девятое место в мировом рейтинге причин смертности, стоит в повестке мировых угроз человечеству. Свидетельством тому является проведение первой Глобальной Министерской конференции ВОЗ по борьбе с туберкулёзом в Москве в ноябре 2017 году и первого заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по туберкулёзу в сентябре 2018 года. По прогнозам учёных сценарий развития эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в ближайшие годы будет связан с увеличением количества ВИЧ-инфицированных больных и ростом лекарственной устойчивости возбудителя [1]. Особую опасность представляет множественная лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ-МБТ), то есть одновременная устойчивость возбудителя к рифампицину и изониазиду, независимо от устойчивости к другим пре-паратам. В России на фоне тенденции снижения основных эпидемиологических показателей наблюдается увеличение доли МЛУ туберкулёза среди бактериовыделителей — с 51,2% в 2016 году до 54,0% в 2017 году. Эффективность лечения МЛУ туберкулёза

в 3 раза ниже, а смертность в 3 раза выше в сравнении с заболеванием при сохранённой чувствительности МБТ, при этом стоимость лечения возрастает в 10 раз, составляя в среднем 10-15 тыс. долларов [2]. Одним из направлений решения проблемы является научный поиск средств, потенцирующих действие противотуберкулёзных препаратов и называемых адьювантами химиотерапии [3]. В качестве адьюванта предлагается использовать наночастицы серебра. Цель исследования состояла в экспериментальной оценке *in vitro* и *in vivo* противотуберкулёзной активности наночастиц серебра на модели лекарственно-устойчивых изолятов возбудителя.

Обзор литературы

Многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями доказана высокая антибактериальная активность наночастиц серебра на широкий спектр инфекционных агентов, в том числе, резистентных штаммов [4,5,6,7]. Большинство авторов объясняют биоцидный эффект наночастиц серебра их связыванием с мембранно-ассоциированными белками и липидной стромой мембран бактериальных клеток, радикал-индуцированным повреждением клеточных мембран. Установлено усиление антибактериальной

активности препаратов при совместном применении с наночастицами серебра [8,9,10,11,12]. После наших публикаций, в отечественной и зарубежной литературе появились результаты экспериментальных, а также клинических исследований по местному применению наночастиц серебра во фтизиатрии [13,14]. Работы по системному применению наночастиц в лечении туберкулёза в литературе отсутствуют

Методы исследования

Использовали наночастицы серебра, полученные методом электрохимического растворения металла, с размером 5 - 65 нм. Ингибирующее действие *in vitro* исследовали на 117 клинических изолятах МБТ с устойчивостью к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину (ЛУН-МБТ) и 108 изолятах с МЛУ. Всего было проведено 1350 бактериологических исследований. Концентрации наночастиц составили 5; 25 и 50 мкг/мл. Изониазид использовался в концентрации 1 мкг/мл. Оценку результатов подавления роста возбудителя рассчитывали по соотношению количества колонии образующих единиц (КОЕ) в контрольных и опытных образцах на плотной питательной среде. При полном и значительном ингибировании роста, т.е. при росте до 20 колоний, результат оценивали, как бактерицидный, при умеренном – как бактериостатический. Визуализацию повреждающего действие наночастиц на возбудителя определяли с помощью атомно-силового микроскопа и программного обеспечения «Femto-Scan» (Центр перспективных технологий, Москва) [15]. Эксперимент *in vivo* проводили на модели туберкулёза у 65 мышей-самцов имбредной линии BALB/c. Для индуцирования туберкулёза использовали двухнедельную вирулентную культуру клинического изолята *M. tuberculosis*, устойчивого к изониазиду, рифампицину, стрептомицину. Инфицирующую дозу в количестве 5x10⁶ КОЕ вводили подопытным животным в область ретроорбитального синуса. В экспериментальных группах лечение проводили: наночастицами серебра в монорежиме в дозе от 12,5 до 125 мкг/кг (опыт 1 – О1, 20 животных) и сочетанием наночастиц в указанных дозах и изониазида в дозе 50 мг/кг (опыт 2 – О2, 20 животных). В 1 контрольной группе животные получали изониазид в дозе 50 мг/кг (контроль 1 – К1, 10 животных), во 2 – лечение не проводилось (К2, 10 животных), 5 особей составили контрольную группу неинфицированных животных (К3). Эффективность терапии оценивали по выживаемости, индексу высеваемости из лёгочной ткани (по методике Г.Н.Першина) [16] и патоморфологической оценке лёгочной ткани. Эксперимент завершали к моменту гибели всех животных, не получавших лечения.

Результаты и дискуссия

Наночастицы серебра проявляли *in vitro* противотуберкулёзное действие в монорежиме. Полное и значительное ингибирование роста штаммов МБТ, устойчивых к изониазиду, наблюдалось соответственно

в 20,5 и 27,6% наблюдений, умеренное – в 29,6%. Таким образом, общее ингибирующее действие наночастиц серебра наблюдалось в 77,8% опытов. Использование наночастиц в сочетании с изониазидом в концентрации 1 мкг/мл обеспечило полное и значительное ингибирование роста возбудителя соответственно в 40,5 и 24,8%, умеренное – в 21,9% наблюдений. Таким образом, общее ингибирующее действие наночастиц в сочетании с изониазидом на штамм возбудителя, устойчивого к изониазиду составило 87,2%. Прирост ингибирования по критерию полного подавления роста при сочетанном применении имеет статистическое подтверждение ($p < 0,05$). Полное и значительное подавление МЛУ штаммов МБТ наночастицами наблюдалось соответственно в 17,3 и 24,4%, умеренное – 31,8%. При сочетанном применении наночастиц с изониазидом аналогичные показатели составили – 28,7, 31,8 и 25,3% соответственно. Результаты атомно-силовой микроскопии показали, что во всех образцах возбудителя при сочетанном использовании наночастиц и изониазида, наблюдались деформации клеточной стенки, чаще с формированием продольного вдавления с формированием М-образного поперечного профиля микобактерии. При инкубации возбудителя отдельно с наночастицами и изониазидом изменения МБТ не наблюдалось. Полученные результаты совпадают с данными S.Agnihotri, S.Mukherji, S.Mukherji (2014) [17] и объясняют основные механизмы повреждающего действия наночастиц на клетки. На момент окончания эксперимента *in vivo* и гибели всех животных, не получавших лечения, выживаемость в группах составила: при лечении изониазидом в дозе 50 мг/кг – 40%, наночастицами серебра в монорежиме – 35%, при сочетанном использовании наночастиц и изониазида – 90%. Таким образом, индекс выживаемости имел статистический приоритет в группе животных, получавших лечение наноконкомпозитом ($p < 0,05$). Индекс высеваемости имел следующие значения: в группе животных без лечения – 3,6 у.е., что соответствовало росту на плотной среде из лёгочной ткани более 100 колоний; при лечении изониазидом – 2,3 у.е. (в среднем, более 30 колоний); при использовании наночастиц в монорежиме – 2,75 у.е. (около 100 колоний); при лечении наноконкомпозитом – 1,15 (около 10 колоний). Патоморфологические исследования лёгочной ткани с анализом клеточного состава и распространённости специфических изменений достоверно свидетельствовали о приоритете в лечении наноконкомпозита. В частности, у животных этой группы в меньшей степени проявлялись экссудативно-альтеративные изменения, отмечались признаки продуктивного типа воспаления. Значительно чаще в этой группе наблюдались гранулёмы лимфоидного и особенно эпителиоидного состава на фоне уменьшения нейтрофильных гранулоцитов.

Заключение

1. Наночастицы серебра в диапазоне концентраций 5-25 мкг/мл *in vitro* оказывают ингибирующее действие на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ. Бактерицидное действие на ЛУН-МБТ составило 48,1%, на МЛУ-МБТ – 41,7%. Сочетанное применение наночастиц с изониазидом обеспечило прирост бактерицидного действия в отношении ЛУН-МБТ на 17,2% ($p < 0,05$), в отношении МЛУ-МБТ – на 18,8% ($p < 0,05$).
2. Основные механизмы повреждающего действия наночастиц на возбудителя связаны с воздействием на мембран-ассоциированные структуры МБТ, о чём свидетельствуют данные атомно-силовой микроскопии.
3. Максимальная эффективность лечения на модели лекарственно-устойчивого туберкулёза по критериям выживаемости, индекса высеваемости возбудителя из лёгочной ткани и данным патоморфологического исследования наблюдалась при сочетанном применении наночастиц серебра с изониазидом.
4. Полученные экспериментальные данные позволяют рассматривать наночастицы серебра как потенциальный адъювант химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулёза и рекомендовать их для клинического исследования.

Список литературы

1. ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2017 год. Доступно по http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_executive_summary_ru.pdf?ua=1. Ссылка активна на 21.08.2018.
2. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в России / О.Б.Нечаева. – М.: 2017. [Электронный ресурс] URL: <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf>. Ссылка активна на 31.10.2017).
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. // Утверждены на X съезде «Российского общества фтизиатров» 28.05.2015г. и Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» Минздрава России 13.11.2015 г. Доступно по http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. Ссылка активна на 22.08.2018.
4. Хохлов А.Л., Крейцберг Г.Н., Завойстый И.В. и др. Исследование антибактериальной эффективности коллоидных растворов наночастиц серебра // Новости здравоохранения. – 2007. - № 2. – с. 55-59.
5. Шульгина Т.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Изучение антибактериальной активности водных дисперсий наночастиц серебра и меди // Вест. новых мед. технологий – 2012. – Т. XIX, №4. – с. 131-132.
6. Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А. и др. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита *in vivo* // Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал). – 2014. – №1. – с. 1-6. DOI: 10.12737/3865
7. Amin M., Hameed S., Ali A. et al. Green Synthesis of Silver Nanoparticles: Structural Features and *In vivo* and *In vitro* therapeutic effects against *Helicobacter pylori* Induced Gastritis // Bioinorganic Chemistry and Applications. – Vol. 2014 (2014). – p. 1-11, ArticleID135824, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/135824>
8. Nateghi M. R., Hajimirzababa H. Effect of silver nanoparticles morphologies on antimicrobial properties of cotton fabrics. // J. Text. I. – 2014. - №105. – p. 806–813. doi: 10.1080/00405000.2013.855377
9. Acevedo S., Arevalo-Fester J., Galicia L. et al. Efficiency Study of Silver Nanoparticles (AgNPs) Supported on Granular Activated Carbon against *Escherichia coli*. // J.Nanomed Res 1(2):00009. DOI:10.15406/jnmr.2014.01.00009.
10. Franci G., Falanga A., Galdiero S. et al. Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents // Molecules, 2015, 20 (5), 8856-8874; 10.3390/molecules20058856
11. Raza M. A., Kanwal Z., Rauf A. et al. Size- and shape-dependent antibacterial studies of silver nanoparticles synthesized by wet chemical routes. // Nanomaterials, 2016, 6:74. doi: 10.3390/nano6040074
12. Abbaszadegan A., Ghahramani Y., Gholami A. et al. The effect of charge at the surface of silver nanoparticles on antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria: a preliminary study. J. Nanomater. 2015:720654. doi: 10.1155/2015/720654.
13. Banu A., Rathod V. Biosynthesis of Monodispersed Silver Nanoparticles and their Activity against *Mycobacterium tuberculosis*. // J Nanomed Biotherapeut Discov (2013), 3:1 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-983X.1000110>
14. Ураскулова Б.Б., Гюсан А.О. Клинико-бактериологическое исследование эффективности использования наночастиц серебра для лечения туберкулёза верхних дыхательных путей // Вест. оториноларингологии. – 2017. – 82(3). – с. 54-57. Doi:10/17116/otorino201782354-57
15. Яминский И., Филонов А., Синицына О. и др. Программное обеспечение «ФемтоСканОнлайн» // Наноиндустрия, 2016, 2(64), с.42-46
16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005, с. 578-581.
17. Agnihotri S., Mukherji S., Mukherji S. Immobilized silver nanoparticles enhance contact killing and show highest efficacy: elucidation of the mechanism of bactericidal action of silver. // Nanoscale, 2013, 5, 7328–7340. doi: 10.1039/c3nr00024a

Распространенность анемии у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов

Иванова Юлия Игоревна, Чижов Петр Александрович

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Россия

e-mail: yuliaivanova48@yandex.ru

Аннотация

В работе представлены данные о распространенности анемии у пациентов с заболеваниями внутренних органов. Результаты работы основаны на данных обследования 379 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение с различными хроническими заболеваниями. Выявлена значительная распространенность анемии среди этих пациентов – у 21,9% обследованных. При этом чаще встречается нормохромная анемия легкой степени тяжести.

Ключевые слова: анемия, хронические заболевания внутренних органов

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения 30% от общей численности населения планеты страдают от анемии. В основе развития анемий лежат различные патологические процессы. Однако в большинстве случаев анемии являются вторичными и их следует рассматривать в контексте основного заболевания. При этом анемия ухудшает качество жизни, отягощает течение основной патологии и является независимым фактором риска повышенной летальности у пациентов с хроническими заболеваниями. Поэтому своевременная диагностика анемий, выявление заболеваний, вызвавших их, вопросы лечения и профилактики имеют важное значение.

Цель

Изучить распространенность, качество диагностики и терапии анемии у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов, госпитализированных в терапевтическое отделение.

Материалы и методы

Обследовано 379 пациентов от 18 до 90 лет (средний возраст $64,7 \pm 0,75$ лет), госпитализированных по поводу хронических заболеваний внутренних органов. В исследование включены 128 мужчин в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст $60,2 \pm 1,32$ лет) и 251 женщина в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст $66,9 \pm 0,89$ лет). Основную часть больных составили пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 56,7%, пациенты с заболеваниями органов дыхания составили 4% обследованных, с заболеваниями органов пищеварения – 5,8%, с патологией костно-мышечной системы – 3,7%, с онкологическими заболеваниями – 1,3%, с эндокринными – 1,3%, 27,2% пациентов имели сочетанную патологию различных органов и систем. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование.

Диагностика анемии основывалась на критериях ВОЗ по уровню гемоглобина. У мужчин при уровне гемоглобина менее 130 г/л, у женщин менее 120 г/л.

Результаты

Из 379 пациентов анемия выявлена у 83 человек, что составляет 21,9% обследованных больных. При этом анемия легкой степени выявлена у 47 пациентов – 12,4% обследованных (56,6% от больных с анемией), средней тяжести у 30 пациентов – 7,9% обследованных (36,1% от больных с анемией), и тяжелой степени – у 6 пациентов – 1,58% обследованных (7,23% от больных с анемией). Таким образом, анемия легкой степени тяжести встречается достоверно чаще, чем анемия средней тяжести и тяжелая, а средней тяжести достоверно чаще, чем тяжелая ($p < 0,05$). Гипохромная анемия выявлена у 22 пациентов, что составляет 36,5% от всех больных с анемией, нормохромная анемия встречается достоверно чаще – у 58 пациентов, что составляет 69,9% пациентов с анемией, гиперхромная анемия диагностирована у 3 пациентов – 3,6% больных с анемией. У 76 пациентов (91,5% от всех выявленных случаев анемии) анемия выявлена впервые, 7 пациентов имели анамнез анемии от 4 месяцев до 26 лет.

Достоверно чаще анемия встречается у женщин. Так, среди женщин анемия выявлена у 64 пациенток – 25,5%, среди мужчин у 19 пациентов – 14,8% больных.

У 135 обследованных имелось 1 установленное хроническое заболевание, среди них анемия выявлена у 25 пациентов, что составляет 18,5%, у 185 обследованных имелось 2 хронических заболевания, в этой группе анемия выявлена у 36 обследованных – в 19,5% случаев, 3 и более заболеваний имели 59 больных, в этой группе анемия диагностирована у 22 пациентов – 37,3%, что достоверно чаще, чем у пациентов с 1 или 2 хроническими заболеваниями.

Средний возраст пациентов с анемией составил $70,95 \pm 1,51$ лет, что достоверно больше, чем у паци-

ентов без анемии $62,9 \pm 0,84$ года. Аналогичные данные выявлены у женщин. Так, средний возраст женщин с анемией составил $72,3 \pm 1,70$ года, что достоверно больше, чем у пациенток без анемии $65,2 \pm 1,0$ лет. У мужчин достоверных различий по возрасту не получено: средний возраст мужчин с анемией составил $66,4 \pm 3,14$ лет, а у мужчин без анемии $59,12 \pm 1,44$ лет.

Пациенты с анемией имели достоверно более длительный анамнез основного заболевания – $12,65 \pm 1,15$ лет, по сравнению с пациентами без анемии – $9,9 \pm 0,49$ лет. Аналогичные данные выявлены у женщин. У пациенток с анемией анамнез основного заболевания составлял $14,5 \pm 1,32$ лет, а без анемии – $10,9 \pm 0,66$ лет. У мужчин достоверных различий не получено.

Среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы анемия выявлена у 18,1% больных. При заболеваниях органов кровообращения распространенность анемии увеличивается с нарастанием тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН). Среди пациентов с 1 стадией ХСН анемия выявлена у 18,1% больных, среди пациентов со 2а стадией у 20% больных, среди пациентов со 2б стадией ХСН анемия диагностирована у 50% больных, что достоверно выше, чем у пациентов с 1 и 2а стадиями сердечной недостаточности.

При сочетании патологии сердечно-сосудистой системы с сахарным диабетом 2 типа анемия у пациентов выявляется достоверно чаще – в 30,2% случаев ($p < 0,05$), чем у пациентов без диабета.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является частым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. У пациентов со сниженной

скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (< 60 мл/мин/1,73 м²) анемия встречается в 2 раза чаще чем у пациентов с высокой или незначительно сниженной СКФ: 30,2% и 14,4% соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с 3а стадией ХБП анемия выявлена у 23,2% больных, с 3б у 24,5% больных, у пациентов с 4 стадией ХБП анемия выявлена у 100% больных, что достоверно чаще, чем у пациентов с 3а, и 3б стадиями ХБП. Терминальная почечная недостаточность имела только у одного больного, у него также выявлена анемия.

У пациентов с заболеваниями органов пищеварения анемия выявлена в 18,2% случаев. У пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с заболеваниями органов пищеварения анемия выявлена у 54,2% больных, что достоверно чаще чем у пациентов только с сердечно-сосудистыми или только с желудочно-кишечными заболеваниями.

У пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата анемия выявлена в 14,2% случаев.

Среди пациентов с заболеваниями органов дыхания анемия выявлена у 13,3% больных.

У пациентов с онкологическими заболеваниями анемия выявлена у 40% пациентов.

Выводы

Выявлена значительная распространенность анемии у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов. Частота развития анемии достоверно повышается с нарастанием ХСН и ХБП. Комбинация сердечно-сосудистых заболеваний с болезнями системы пищеварения и сахарным диабетом также существенно повышает частоту развития анемии.

Токсичность антибактериальных средств, связанная с дефицитом магния: химическое исследование *in vitro*

Изможерова Надежда, Белоконова Надежда, Бахтин Виктор

Уральский государственный медицинский университет

Российская Федерация, тел. 8-9220258975

e-mail: bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация:

Цель работы: оценить комплексообразующие свойства некоторых антибактериальных средств по отношению к ионам магния методами *in vitro*.

Метод: авторская методика оценки комплексообразующих свойств лекарственных веществ по степени влияния на реакцию образования соединения магния.

Результаты: комплексообразующие свойства препаратов снижаются в ряду: тетрациклин, доксициклин, ципрофлоксацин > левофлоксацин > амоксициллин, ампициллин.

Заключение: полученный экспериментально ряд активности коррелирует с опытом применения исследованных препаратов.

Ключевые слова: антибактериальные средства, магний, комплексные соединения, дозозависимость.

Введение

Антибактериальные средства широко известны своими токсическими эффектами. Механизмы развития нежелательных реакций разнообразны, но среди них можно выделить группу, связанную с развитием дефицита магния. Молекулярный механизм таких эффектов изучен недостаточно. Одно из возможных объяснений – образование прочных комплексных соединений антибактериальных средств с ионами магния [2].

Проведение рациональной и эффективной антибактериальной терапии требует поддержания достаточной концентрации химиотерапевтического агента в тканях. Наиболее рациональным является использование максимально активных, и, в то же время, минимально токсичных доз антибактериальных препаратов.

Требуется разработка методов оценки воздействия тех или иных концентраций антибактериальных средств на обмен магния. Классический эксперимент на лабораторных животных имеет ряд недостатков, в связи с чем актуальность получают методики анализа свойств лекарственных веществ *in vitro*.

Цель работы: оценить комплексообразующие свойства некоторых антибактериальных средств по отношению к ионам магния методами *in vitro*.

Обзор литературы

В данной работе рассматриваются свойства трёх групп препаратов: фторхинолонов, тетрациклинов и пенициллинов.

Катионы магния способны к образованию соединений со фторхинолонами в различных мольных соотношениях с образованием комплексов разного состава и заряда [9]. Фторхинолоны обладают ступенчатой диссоциацией, образуя разные частицы при разном pH, вследствие чего возможно образование комплексов различной прочности. Показано, что наиболее прочные соединения фторхинолонов с магнием формируются при pH выше 7,0 [1].

Экспериментально доказано, что ионы магния являются связующим звеном между ДНК, топоизомеразой IV и фторхинолоном [5]. В то же время, комплексообразование с ионами магния является одним из механизмов их токсичности. Продемонстрировано, что восполнение дефицита магния при терапии фторхинолонами снижает их хондротоксичность [6]. Их воздействие постулируется как фактор риска для последующего развития сахарного диабета 2 типа [8]. Показано значимое воздействие гипомagneзиемии на пролонгацию QTc у пациентов, принимающих данную группу препаратов [10].

Способность тетрациклинов к комплексообразованию с ионами магния изучается с 1950-х гг. Связывание первого иона магния молекулами ТЦ происходит за счёт образования связей с фенольной и карбонильной группами, а второго – с фенольной и третичной аминогруппой [4].

Ранее авторами экспериментально была подтверждена возможность образования тройных комплексов тетрациклина, магния и нуклеотидов (АТФ) [2].

Показано, что комплексообразование с кальцием и магнием меняет скорость фоторазложения тетрациклинов и образования их токсичных окисленных форм [3]. Негативное действие этих антибиотиков на онтогенез даже в низких дозах широко известно [7].

Особенности химического строения позволяют пенициллинам образовывать комплексы с магнием. Однако в ходе литературного поиска не было найдено прямых свидетельств клинически значимого взаимодействия магния и этих антибиотиков.

Методы исследования

В качестве объектов исследования были выбраны по два препарата описанных выше фармакологических групп: ципрофлоксацин, левофлоксацин, тетрациклин, доксициклин, амоксициллин, ампициллин.

Оценка комплексообразующих свойств проводилась с использованием авторской методики, в основе которой лежит изменение скорости протекания модельного процесса образования фосфатов магния при введении исследуемого вещества в заданной концентрации. Скорость протекания реакции оценивалась турбидиметрически по падению светопропускания.

Комплексообразующие свойства выражались как отношение тормозящего реакцию действия изучаемого препарата к тормозящему действию стандарта (три лон Б) и обозначались как относительная активность (ОА). Свойства антибактериальных веществ изучались в диапазоне отношения концентраций (ОК) вещество (мг/л) : Mg²⁺ (ммоль/л), близком к физиологическому: от 0,0 до 5,0 мг/ммоль. За единицу активности принимался трилон Б в ОК 5,0 мг/ммоль относительно магния.

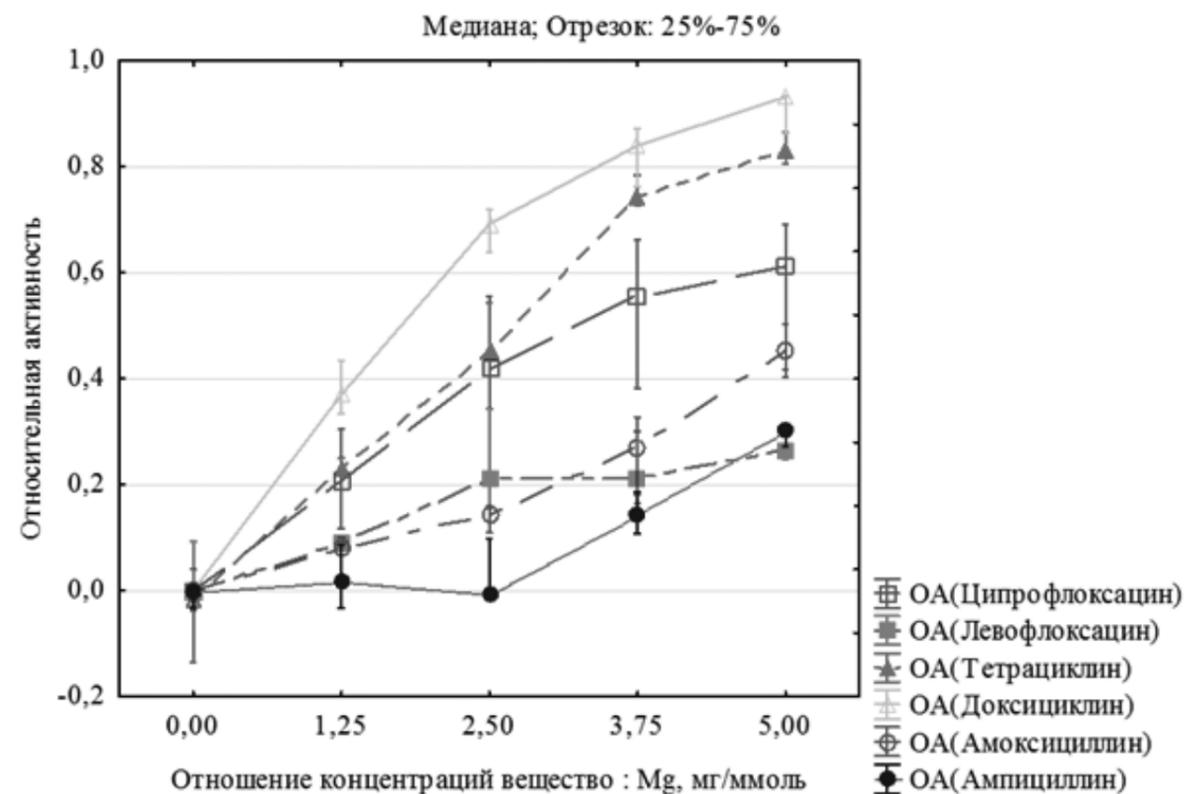
Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0. Строились кривые «доза – ОА». Меры представления данных – медиана, 1 и 3 квартили. Использовались критерии различия Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, критерий корреляции Спирмена на уровне доверия p=0,05.

Результаты и дискуссия

Графики зависимости «доза – ОА» приведены на Fig. 1. Отмечается характерный логарифмический характер кривых дозозависимости (достоверная положительная корреляция средней и высокой силы).

Fig 1. График зависимости относительной активности антибактериальных средств от соотношения концентраций вещество : Mg²⁺, мг/ммоль

Диаграмма размаха для нескольких переменных групп. по Отношение концентраций вещество : Mg, мг/ммоль



Кривые тетрациклинов занимают на графике наиболее высокое положение. Их ОА значимо отличаются друг от друга лишь ОК 1,25 – 2,50 мг/ммоль ($p < 0,01$), а далее существенно не различаются ($p > 0,05$). В области ОК 5,0 мг/ммоль комплексообразующие свойства ТЦ близки к таковым у трилона Б, для тетрациклина ОА = 0,81 (0,80 ÷ 0,87), для доксициклина ОА = 0,94 (0,86 ÷ 0,93). Комплексообразующий эффект ТЦ достоверно определяется уже на низких дозах (ОК = 1,25 мг/ммоль, $p < 0,01$).

Ниже располагается кривая активности цiproфлоксацина, минимальное активное ОК которого так же равно 1,25 мг/ммоль ($p < 0,01$). Максимальный комплексообразующий эффект составил 0,62 (0,42 ÷ 0,69). ОА цiproфлоксацина в высоких дозах оказалась ниже активности тетрациклинов ($p < 0,01$).

Нижнее положение на графике занимают кривые дозозависимости левофлоксацина и обоих пенициллинов. ОА левофлоксацина в высоких дозах (3,75 – 5,0 мг/ммоль) оказалась ниже, чем у цiproфлоксацина ($p < 0,05$), и составила 0,27 (0,25 ÷ 0,31).

Активность обоих пенициллинов значимо не отличалась ($p > 0,05$). Для амоксициллина ОА = 0,44 (0,40 ÷ 0,50), для ампициллина ОА = 0,30 (0,27 ÷ 0,31).

Экспериментально обнаружено, что наиболее выраженный комплексообразующий эффект по отношению к магнию характерен для тетрациклина, доксициклина и цiproфлоксацина. Промежуточной

активностью обладает левофлоксацин, минимально выраженные свойства присущи амоксициллину и ампициллину.

Полученные данные хорошо коррелируют с данными клинических наблюдений. Хондротоксичность фторхинолонов экспериментально удавалось предотвратить приемом препаратов магния, с нарушением обмена магния связаны сахарный диабет и кардиотоксичность. Тетрациклины даже в минимальных дозах способны нарушать минерализацию и развитие скелета, особенно у плода в пренатальном периоде, а также у детей. По данным литературы бета-лактамы не обладают связанными с дефицитом магния токсическими эффектами.

Заключение

Полученный ряд активности антибактериальных средств по отношению к магнию «доксициклин ~ тетрациклин ~ цiproфлоксацин > левофлоксацин > амоксициллин ~ ампициллин» хорошо коррелирует с опытом применения исследованных препаратов.

Использование экспериментальных методик *in vivo* демонстрирует высокую корреляцию наблюдаемых результатов с опытом клинического применения лекарственных веществ.

Использование методик *in vivo* возможно для оценки комплексообразующих свойств и токсических эффектов лекарственных веществ.

Список литературы

1. Bakhtin, V.M., Belokonova, N.A. (2017) Usloviya kompleksoobrazovaniya antibakterialnykh preparatov s ionami magniya. [Conditions of complex formation of antibacterial drugs with magnesium ions]. Materialy II Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii molodykh uchenykh i studentov "Aktualnye voprosy meditsinskoy nauki i zdavookhraneniya", Yekaterinburg, 12-14 aprelya 2017, T. 3, 449–453.
2. Bakhtin, V.M., Belokonova, N.A. (2016). Deficit magniya, indutsiruemyi antibakterialnoy terapiyey: physico-khimicheskiye aspekty. [Magnesium deficiency induced by antibacterial therapy: physico-chemical aspects]. Materialy I Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii molodykh uchenykh i studentov "Aktualnye voprosy meditsinskoy nauki i zdavookhraneniya", Yekaterinburg, 13-15 aprelya 2016, T. 3, 2581–2586.
3. Chen, Y., Li, H., Wang, Z., Tao, T., & Hu, C. (2011). Photoproducts of tetracycline and oxytetracycline involving self-sensitized oxidation in aqueous solutions: Effects of Ca²⁺ and Mg²⁺. Journal of Environmental Sciences, 23(10), 1634–1639.
4. Machado, F. C., Demicheli, C., Garnier-Suillerot, A., & Beraldo, H. (1995). Metal complexes of anhydrotetracycline. 2. Absorption and circular dichroism study of Mg(II), AMID, and Fe(III) complexes. Possible influence of the Mg(II) complex on the toxic side effects of tetracycline. Journal of Inorganic Biochemistry, 60(3), 163–173.
5. Opegard, L. M., Schwanz, H. A., Towle, T. R., Kerns, R. J., & Hiasa, H. (2016). Fluoroquinolones stimulate the DNA cleavage activity of topoisomerase IV by promoting the binding of Mg²⁺ to the second metal binding site. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 1860(3), 569–575.
6. Pfister, K., Mazur, D., Vormann, J., & Stahlmann, R. (2007). Diminished Ciprofloxacin-Induced Chondrotoxicity by Supplementation with Magnesium and Vitamin E in Immature Rats. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 51(3), 1022–1027.
7. Ranggard, L. (1990). Tetracycline as a marker in hard tissue research: effects on enamel formation in rat maxillary incisors. European Journal of Oral Sciences, 97(5), 381–386.
8. Telfer, S. J. (2014). Fluoroquinolone antibiotics and type 2 diabetes mellitus. Medical Hypotheses, 83(3), 263–269.
9. Uivarosi, V. (2013). Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update. Molecules, 18(9), 11153–11197.
10. Zeuli, J. D., Wilson, J. W., & Estes, L. L. (2012). Effect of Combined Fluoroquinolone and Azole Use on QT Prolongation in Hematology Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 57(3), 1121–1127.

Анализ ингибиторов карбоангидразы местного действия, обладающих противоглаукомной активностью

Комиссарова В.А.,

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; Российская Федерация:

e-mail: vikakomiss13@gmail.com

Аннотация: Глаукома - это заболевание, возникновение которого ассоциируется с высоким внутриглазным давлением. Одним из путей снижения внутриглазного давления является ингибирование карбоангидразы II. Механизм действия заключается в избирательном ингибировании II изоформы карбоангидразы человека, что приводит к подавлению секреции водянистой влаги камер глаза и снижению внутриглазного давления. В рамках исследования были изучены фармакокинетические свойства ингибиторов карбоангидразы для лечения открытоугольной глаукомы, обладающих высокой биодоступностью и терапевтической эффективностью. Настоящий обзор обобщает результаты наиболее важных исследований, посвященных влиянию ингибиторов карбоангидразы для местного применения на лечение открытоугольной глаукомы.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, ингибитор карбоангидразы.

Актуальность проблемы

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, число глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, при этом прогнозируется увеличение числа заболевших еще на 10 млн в течение ближайших 10 лет. В России выявлено более 1 млн. пациентов с глаукомой, однако предполагается, что истинное число заболевших вдвое больше. Наиболее распространены две формы глаукомы – открытоугольная и закрытоугольная. Во всем мире открытоугольная и закрытоугольная формы глаукомы встречаются приблизительно поровну и являются основными причинами необратимой потери зрения. Одним из патологических процессов при открытоугольной глаукоме является повышение внутриглазного давления, которое впоследствии приводит к прогрессирующей нейропатии зрительного нерва. Уровень внутриглазного давления можно снизить медикаментозным, лазерным и хирургическим путем. Преимущественно используют медикаментозный способ. Согласно клиническим рекомендациям, основными группами лекарственных препаратов для лечения открытоугольной глаукомы являются: простагландины, М-холиномиметики, β-адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы. Препараты подгруппы ингибиторов карбоангидразы угнетают активность фермента карбоангидразы, который содержится в отростках цилиарного тела и играет важную роль в продукции внутриглазной жидкости.

Разработка ингибиторов карбоангидразы не только для системного, но и для местного применения является значительным достижением в медикаментозном лечении открытоугольной глаукомы. В настоящее время в нашей стране доступны всего два ингибитора карбоангидразы местного применения. Они лишены побочных системных проявлений, обладая выражен-

ным гипотензивным эффектом. Местные ингибиторы карбоангидразы, специфически подавляя карбоангидразу II цилиарного тела, не оказывают других значимых фармакологических эффектов. Низкий период их полувыведения из цилиарного тела обеспечивает пролонгированный гипотензивный эффект. Поэтому в настоящее время крайне важно разрабатывать и исследовать препараты длительного действия из группы ингибиторов карбоангидразы, еще более селективные, эффективные и безопасные.

Цель

На основании литературных данных изучить ингибиторы карбоангидразы местного действия, применяемые для лечения открытоугольной глаукомы.

Задачи исследования

1. Изучить фармакокинетические свойства дорзоламида и бринзоламида.
2. Оценить применение ингибиторов карбоангидразы при лечении открытоугольной глаукомы.
3. Рассмотреть влияние изучаемых препаратов на гемодинамику глаза.
4. Проанализировать преимущество применения ингибиторов карбоангидразы в комбинациях с другими препаратами.

Объекты исследования

Литературные данные о препаратах ингибиторов карбоангидразы местного действия, применяемых для лечения открытоугольной глаукомы.

Методы исследования

Теоретический анализ и обобщение данных научных и периодических изданий.

Результаты

Ингибиторы карбоангидразы относятся к препаратам второй линии для гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы и чаще всего используются в качестве усиления уже используемого медикаментозного режима для более выраженного снижения внутриглазного давления и достижения давления цели. Скорость поступления дорзоламида к стекловидному телу и зрительному нерву значительно выше, чем у бринзоламида после как одно-, так и многократных местных применений. Оба препарата показали региоселективное распределение в склеры, сетчатки и стекловидное тело, с большим уровнем накопления препарата в передних отделах этих тканей,

чем в задних областях. В экспериментальных работах X. Martin и H. Malina, T. Wilson была обнаружена сосудорасширяющая способность препаратов ингибиторов карбоангидразы, что связывают с развитием метаболического ацидоза. При исследовании влияния дорзоламида на кровоток в сосудах сетчатки здоровых людей были выявлены как способность препарата увеличивать показатели кровотока, так и отсутствие какого-либо эффекта от его применения. Комбинация дорзоламида с тимололом имеет потенциальные преимущества перед другими фиксированными комбинациями и может оказывать нейропротекторное действие на ткани глаза при глаукоме.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная», 2017
2. Руководство по лечению глаукомы Международного совета по офтальмологии, 2016
3. В. П. Еричев, И. В. Козлова, А. С. Макарова, Дж. В. Косова, Р. П. Полева. - Национальный журнал «Глаукома», т. 16 №3. – 2017. – 112 С.
4. Гндоян Ирина Асатуровна Исследование вазотропных свойств некоторых офтальмологических препаратов при миопии // Вестник ВолГМУ, №2 (46). - 2013. - С. 115-117.
5. Киселева Ольга Александровна, Макуха Светлана Александровна, Якубова Лия Вагизовна Влияние гипотензивных препаратов на гемодинамику глаза // Российская педиатрическая офтальмология, №2. - 2013. – С. 48-55.
6. Н.И. Курьшева, О.А. Азизова, А.П. Пирязев Антиоксидантная активность фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом при лечении глаукомы // Ремедиум Приволжье, №4 (124). - 2014. - С. 27.
7. Столяров Григорий Михайлович, Лебедев Олег Иванович Влияние основных гипотензивных препаратов на гидродинамические и гемодинамические параметры глаза у больных с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы // ОНВ., №1 (108). - 2012. - С. 69-72.
8. Harris A., Arend O., Arend S., Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. Acta Ophthalmol. Scand. 1996; 74 (6): 569—72.
9. Grunwald J.E., Mathur S., Dupont J. Effects of dorzolamide hydrochloride 2% on the retinal circulation. Acta Ophthalmol. Scand. 1997; 75 (3): 236—8.
10. Rajendra S. Kadam, Gajanan Jadhav, Miller Ogidigben, and Uday B. Kompella Ocular Pharmacokinetics of Dorzolamide and Brinzolamide After Single and Multiple Topical Dosing: Implications for Effects on Ocular Blood Flow. Drug metabolism and disposition. U.S.A. 2011. Vol. 39, No.9:1529–1537.

Клинические исследования фармакологии отечественных инсулинов ультракороткого и короткого действия

Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Беликова Т.М., Драй Р.В.

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

e-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

АННОТАЦИЯ

Целью данной работы являлось установление биосимилярности тестируемых препаратов Ринсулин Р и РиЛиз (ООО «ГЕРОФАРМ») оригинальным препаратам Регуляр и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) соответственно, а также описание фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) отличий между двумя группами препаратов: инсулины короткого и ультракороткого действия.

В качестве дизайна исследования выбрано двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики препаратов методом гиперинсулинемического нормогликемического клэмпа на здоровых добровольцах.

По результатам исследования продемонстрирована биосимилярность воспроизведенных препаратов оригинальным инсулинам, описаны основные отличия между инсулинами короткого и ультракороткого действия.

Ключевые слова: инсулин лизпро, ГИИЧ, иммуноферментный анализ, биосимиляры.

Введение

В настоящее время актуальным является изучение биосимиляров инсулина, с целью подтверждения их идентичности оригинальным лекарственным препаратом. Между тем, в русскоязычной литературе практически отсутствует информация о сравнении генно-инженерных человеческих инсулинов и аналогов инсулина. Целью данной работы являлось установление биосимилярности тестируемых препаратов Ринсулин Р и РиЛиз (ООО «ГЕРОФАРМ») оригинальным препаратам Регуляр и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) соответственно, а также описание ФК и ФД отличий между двумя группами препаратов: инсулины короткого и ультракороткого действия.

Обзор литературы

Исследование биосимиляров инсулинов это сложный, многостадийный процесс, одним из завершающих этапов которого являются клинические исследования фармакологии, а также эффективности и безопасности [1]. Данные исследования включают в себя оценку ФД и ФК свойств препаратов. В качестве золотого стандарта в этом случае используют метод гиперинсулинемического нормогликемического клэмпа [2].

Методы исследования

Исследование было проведено на здоровых добровольцах мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет. Исследование инсулинов короткого действия включало 20 добровольцев, проведено в клиническом центре ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (главный исследователь Майоров А.Ю.); исследование инсулинов ультракороткого действия включало

28 добровольцев, проведено в клиническом центре ООО «БиоЭк» (главный исследователь Федотов И.А.). Все процедуры исследования выполняли после получения одобрения независимого этического комитета, подписания добровольцами формы информированного согласия.

В качестве дизайна исследования выбрано двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Исследуемые препараты в ходе обоих исследований вводили в дозе 0,3 МЕ/кг однократно подкожно в область передней брюшной стенки живота. В течение исследования проводили регулярный забор крови. В образцах определяли количество инсулина, валидированным методом ИФА. Анализ образцов инсулинов короткого действия проводили в аналитической лаборатории ЗАО КАЯР, Ярославль, инсулинов ультракороткого действия – в ЗАО Фарм-Холдинг, Санкт-Петербург. Результаты определения использованы для расчета ФК параметров и построения кривых «концентрация – время». На основании измерения гликемии корректировали скорость инфузии глюкозы. Эти данные использованы для расчета ФД параметров.

Результаты и дискуссия

В ходе проведения исследований серьезных нежелательных явлений выявлено не было. Каких-либо отклонений от протокола, потенциально влияющих на достоверность представленных данных, также не отмечено.

Усредненные фармакокинетические кривые исследуемых препаратов представлены на рисунке 1. Результаты оценки сопоставимости исследуемых препа-

ратов по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям отражены в таблице 1 и 2 соответственно.

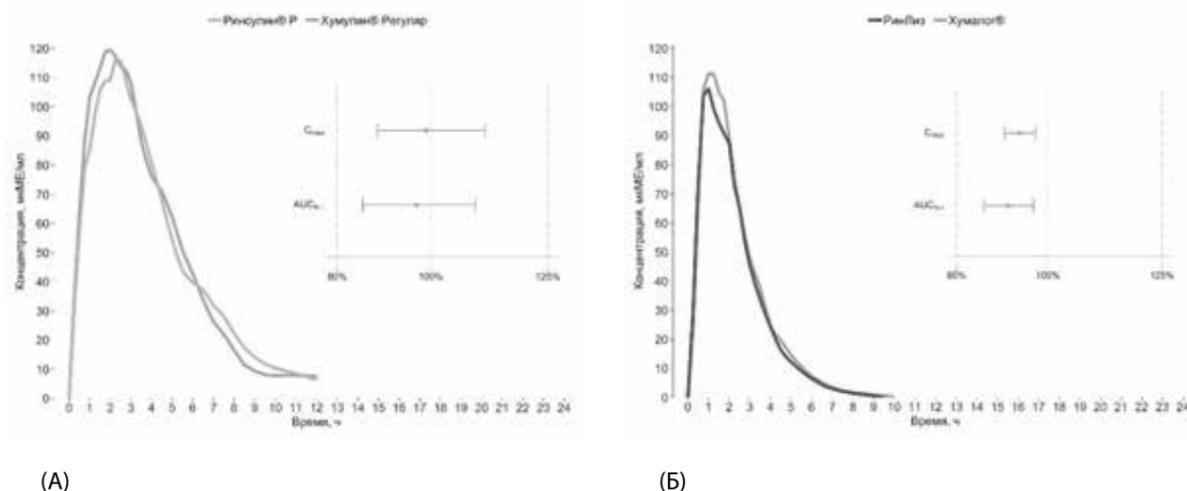


Рисунок 1 – Фармакокинетические профили инсулинов короткого (А) и ультракороткого действие (Б)

Таблица 1 – Сравнение фармакокинетических характеристик исследуемых препаратов

Параметр	Отношение геом. средних Т/Р	90% ДИ		Допустимые значения для 90% ДИ
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Ринсулин Р				
AUCins.0-t	0.99	88.61%	111.52%	80% - 125%
Cins.max	0.97	85.41%	109.51%	
РинЛиз				
AUCins.0-t	0.94	90,58%	97,28%	80% - 125%
Cins.max	0.91	85.99%	96.85%	

Таблица 2 – Сравнение фармакодинамических характеристик исследуемых препаратов

Параметр	Отношение геом. средних Т/Р	90% ДИ		Допустимые значения для 90% ДИ
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Ринсулин Р				
AUCGIR0-t	1.02	93.48%	112.29%	80% - 125%
Cins.max	1.02	95.75%	109.17%	
РинЛиз				
AUCGIR0-t	1,08	96,50%	121,36%	80% - 125%
Cins.max	1,07	95,64%	118,94%	

Доверительные интервалы исследуемых препаратов не выходят за установленные допустимые границы 80% - 125% [1]. Таким образом, показана биоаналогичность воспроизведенным препаратам Ринсулин Р и РинЛиз (ООО «ГЕРОФАРМ»), оригинальным лекарственным препаратам Хумулин® Регуляр и Хумалог® («Лилли Франс», Франция) соответственно.

Сравнительная характеристика основных ФК и ФД показателей двух групп инсулинов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение показателей инсулинов короткого и ультракороткого действия

Показатель	Инсулин короткого действия		Инсулин ультракороткого действия	
	Ринсулин Р	Хумулин® Регуляр	РинЛиз	Хумалог®
Фармакокинетика				
Cins.max, мкМЕ/мл	155,0 ± 74,3	153,7 ± 60,4	156,6 ± 32,7	172,8 ± 42,1
tmax, ч	2,7 ± 1,5	2,50 ± 1,6	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,4
AUCins.0-10, мкМЕ/мл	567,9 ± 204,5	584,8 ± 231,4	403,1 ± 70,3	427,0 ± 58,9
Фармакодинамика				
GIRmax, мг/кг/мин	10,1 ± 2,8	10,0 ± 3,16	12,6 ± 4,6	12,1 ± 4,6
AUCGIR0-8, мг/кгх60	48,9 ± 15,5	47,4 ± 13,9	51,1 ± 18,0	47,3 ± 16,5
tGIRmax, ч	4.09 ± 1.16	4.09 ± 1.31	2.03 ± 1.02	2.26 ± 0.96
tGIRlag, мин	25,8 ± 12,6	27,0 ± 13,2	18,75 ± 7,38	20,4 ± 9,2

При сравнении фармакокинетических и фармакодинамических показателей инсулинов короткого и ультракороткого действия были получены практически одинаковые уровни как максимальных концентраций (Cins.max) и эффективности (GIRma), так и AUC (для действующего вещества и эффективности). Отсутствие различий в данных показателях объясняются близостью структуры инсулинов и введением их в одинаковой дозе [1].

При этом, были отмечены различия во времени достижения максимальной концентрации инсулина (tmax), времени начала действия (tGIRlag,) и наступлении максимального эффекта (tGIRmax). Полученные различия были характерны как для Ринсулина Р, по сравнению с обоими препаратами ультракороткого действия, так и для РинЛиз, по сравнению с короткими инсулинами. Это еще раз подтверждает биоаналогичность тестируемых препаратов.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенных клэм-исследований была доказана идентичность фармакологических свойств отечественных биосимиляров инсулинов короткого и ультракороткого действия, препаратов Ринсулин Р и РинЛиз (ООО «ГЕРОФАРМ»), оригинальным препаратам.

Показаны схожие ФК/ФД профили инсулинов короткого и ультракороткого действия, при наличии различий во времени начала действия, достижения максимального эффекта. Данные отличия следует учитывать при назначении пациенту подходящей группы инсулинов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам исследовательских центров ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, и ООО «БиоЭк», принимавшим участие в исследовании.

Литература

- Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1).
- Heise T., Zijlstra E., Nosek L., Heckermann S., Plum-Mörschel L., Forst T. "Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it" Diabetes, Obesity and Metabolism, 2016; 18(10):962–972. doi: 10.1111/dom.12703. Epub 2016 Jul 13.

Влияние оксида азота на ритмическую активность постганглионарных симпатических волокон в онтогенезе

Моисеев К.Ю., Маслюков П.М.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

e-mail: mpm@ysmu.ru

Аннотация. Влияние донора оксида азота (NO) - нитропруссид натрия (НН) и блокатора синтеза NO (L-NAME) в концентрации 100 мкМ на фоновую электрическую активность постганглионарных волокон симпатического краниального шейного ганглия (КШГ) определялось у крыс различных возрастных групп: от момента рождения до старости. НН вызывал увеличение средней амплитуды разрядов, увеличение мощности частот в диапазоне дыхания (0,7-1,5 Гц), и сердечной деятельности (4-7 Гц), начиная с 20-суточного возраста. При аппликации L-NAME в течение 1 часа происходило уменьшение мощности этих частот спектра. НН и L-NAME достоверно не влияли на ритмические симпатические разряды с частотой свыше 8 Гц.

Ключевые слова: Оксид азота, симпатические ганглии, электрическая активность, онтогенез.

Введение

В спектрограмме симпатической активности различают низкочастотный (с частотой меньше 1 Гц) ритм, а также связанный с дыханием (0,8-3 Гц) и с сердечной деятельностью (с частотой 2-6 Гц) [4, 9]. Литературные данные свидетельствуют, что у новорожденных амплитуда вызванных ответов постганглионарных нервов при стимуляции преганглионарных симпатических волокон мала, а скорость проведения возбуждения очень низка, что свидетельствует о незрелости симпатической регуляции у грызунов в первую неделю после рождения [1, 11]. Тем не менее, у более высокоорганизованных животных, например у кошек, в постганглионарных волокнах и к моменту рождения наблюдается ритмическая низкоамплитудная активность [9]. При этом у новорожденных кошек синхронные разряды постганглионарных волокон представлены медленными низкоамплитудными колебаниями с частотой дыхания и сердцебиения. В раннем постнатальном онтогенезе возрастает амплитуда электрических колебаний и в спектре мощности появляются составляющие с более высокой частотой [1, 10, 11].

В отличие от симпатических узлов, подавляющее большинство симпатических преганглионарных нейронов с момента рождения содержит фермент синтеза оксида азота (NO) - NO-синтазу [2]. NO является внутри- и межклеточным посредником, выполняющим различные сигнальные функции [3, 6]. Показано, что NO может модулировать синаптическую функцию [8].

Тем не менее, возрастные аспекты синаптической передачи в симпатических узлах с участием NO остаются неясными. Поэтому целью работы явилось исследование влияния блокатора синтеза NO и донора NO на ритмическую активность в постганглионарных

волокнах симпатического краниального шейного ганглия (КШГ) у животных разного возраста.

Метод исследования

Исследование проведено на 35 белых крысах-самках линии Вистар разного возраста: новорожденные, 10, 20, 30, 60 суток, 1 и 3 года после рождения с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Производился анализ фоновой электрической активности в постганглионарных волокнах краниального шейного симпатического ганглия (КШГ) у наркотизированных животных при самостоятельном дыхании с сохраненным шейным симпатическим стволом, который содержит преганглионарные волокна к КШГ. КШГ помещался в ванночку и перфузировался раствором Кребса (мМ: NaCl 120; KCl 5,6; CaCl₂ 2; NaHCO₃ 26; MgSO₄ 1,19; KH₂PO₄ 1,18; глюкоза 11) с пропуском газовой смеси 5% CO₂, 95% O₂ при помощи 4-канальной системы аппликации растворов (Биотехнологии, Россия). Использовались экзогенный донор NO - нитропруссид натрия (НН) и блокатор синтеза NO (L-NAME) в концентрации 100 мкМ, которые добавлялись в перфузионный раствор. Время аппликации НН составляло 30 мин, L-NAME – 1 час.

Электрическая активность от постганглионарных волокон регистрировалась при помощи стеклянных присасывающих электродов диаметром 50 мкм и подавалась на вход усилителя переменного тока (Digitimer, Великобритания). Полоса пропускания выбиралась от 100 до 2000 Гц. Сигнал оцифровывался с частотой 5 кГц и записывался на жесткий диск компьютера (время записи 60 с), после чего подвергался off-line анализу с использованием программы Spike 2. При этом сиг-

нал от нервов подвергался обработке с построением огибающей и последующего интегрирования с постоянной времени 20 мс. Дальнейший анализ включал в себя построение спектра мощности, который вычислялся на основании быстрого преобразования Фурье.

Статистическая обработка результатов сводилась к определению средней арифметической, стандартной ошибки. Оценка достоверности различий проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при p<0.05.

Результаты

Результаты исследования показали, что у новорожденных животных фоновые колебания постганглионарных волокон КШГ были очень низкой амплитуды и носили нерегулярный характер. В постнатальном онтогенезе средняя амплитуда колебаний возрастала. Выделялось 3 группы возрастов, достоверно различающихся по среднему значению амплитуды: 1) новорожденные и 10-суточные, 2) 20-суточные, 3) 30-суточные и более взрослые животные.

У новорожденных крысят ритмические колебания отсутствовали. Ритмическая активность появлялась на 10 сутки. В контроле в спектре мощности у 10-суточных и более взрослых животных наибольшее значение имели частоты, связанные с дыханием (0-1,5 Гц), сердечной деятельностью (4-7 Гц). С 20 суток в спектре мощности наблюдался также «10 Гц» ритм (8-12 Гц) и дополнительные частоты в диапазоне свыше 12 Гц. У 10-суточных и более взрослых наибольшее значение мощности в спектре частот постганглионарных волокон представляли колебания с частотами до 1,5 Гц, синхронные с дыханием.

У новорожденного и 10-суточного крысенка 10 мин аппликация НН и L-NAME не влияла на характер фоновой симпатической активности в КШГ. У 20-суточных и более взрослых крыс аппликация НН вызывала

увеличение средней амплитуды разрядов, увеличение мощности частот в диапазоне дыхания и сердечной деятельности. При аппликации L-NAME в течение 1 часа происходило уменьшение средней амплитуды разрядов и мощности дыхательной и сердечной частот спектра фоновой симпатической активности в КШГ крыс, начиная с 20 суток жизни. НН и L-NAME достоверно не влияли на частоты свыше 8 Гц.

Заключение

Таким образом, полученные данные подтверждают ранее полученные данные о незрелости симпатической регуляции у новорожденных животных. У новорожденных крыс в постганглионарных симпатических волокнах амплитуда импульсов мала, при этом, в отличие от кошек, отсутствует ритмическая активность [1, 10, 11].

Предыдущие данные свидетельствуют об отсутствии преганглионарных волокон, содержащих NO-синтазу у новорожденных крыс [5]. Следовательно, отсутствие влияния на электрическую активность симпатических волокон со стороны препаратов, влияющих на образование NO в этом возрасте, связано, вероятно, с незрелостью механизмов, синтезирующих и воспринимающих этот передатчик, а также с отсутствием фоновой импульсации в постганглионарных волокнах. В то же время, другие авторы не обнаружили изменений характера импульсации в поясничных симпатических волокнах под влиянием другого ингибитора NO-синтазы - 5-метил-L-тиоцитрулина [7]. Вероятно, указанные различия связаны с различием в методике проведения эксперимента и обработке полученных данных. Следовательно, NO может облегчать синаптическую передачу в симпатических узлах крыс, начиная с 20 суток жизни.

Благодарности

Работа поддержана РФФИ, грант 16-04-00538.

Литература

1. Маслюков П.М., Ноздрачев А.Д. Ритмическая электрическая активность в ветвях звездчатого ганглия кошки в постнатальном онтогенезе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. - Т. 92. - № 3. - С. 324-329.
2. Моисеев К.Ю., Маслюков П.М. Возрастные изменения NO-содержащих симпатических нейронов в спинном мозгу у крыс. Морфология. 2018. Т. 153. № 1. С. 23-27.
3. Ситдикова Г.Ф., Зефилов А.Л. Газообразные посредники в нервной системе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92, № 7. С. 872-882.
4. Barman S.M. What can we learn about neural control of the cardiovascular system by studying rhythms in sympathetic nerve activity? // Int. J. Psychophysiol. 2016. Vol. 103, P. 69-78.
5. Emanuilov A.I., Korzina M.B., Archakova L.I., Novakovskaya S.A., Nozdrachev A.D., Masliukov P.M. Development of the NADPH-diaphorase-positive neurons in the sympathetic ganglia. Ann Anat. 2008. Vol. 190, N 6. P. 516-524.
6. Förstermann U., Sessa W.C. // Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur. Heart J. 2012. Vol. 33, N 7, P. 829-37.
7. Copp S.W., Hirai D.M., Sims G.E., Fels R.J., Musch T.I., Poole D.C., Kenney M.J. Neuronal nitric oxide synthase inhibition and regional sympathetic nerve discharge: Implications for peripheral vascular control // Respir. Physiol. Neurobiol. 2013. Vol. 186, N 3. P. 285-289.
8. Cossenza M., Socodato R., Portugal C.C., Domith I.C., Gladulich L.F., Encarnação T.G., Calaza K.C., Mendonça H.R., Campello-Costa P., Paes-de-Carvalho R. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects // Vitam. Horm. 2014. Vol. 96. P. 79-125.

9. Malpas S.C. Sympathetic nervous system over activity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90. P. 513–557.
10. Masliukov P.M. Discharge pattern of the sympathetic vertebral nerve activity in kittens in postnatal ontogenesis // *Neurosci. Lett.* 2003. V. 344. P. 141–143.
11. Masliukov P.M., Fateev M.M., Nozdrachev A.D. Age-dependent changes of electrophysiologic characteristics of the stellate ganglion conducting pathways in kittens // *Auton. Neurosci.* 2000. V.83 P.12–18.

Сведения об авторах:

Маслюков Петр Михайлович (автор, осуществляющий связь с редакцией)
 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии
 Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
 Тел.: +7(4852) 30-57-63 (раб.), +7(910)972-88-61 (сот.)
 Факс: +7(4852) 30-50-13
 e-mail: mpm@ysmu.ru

Пролапс митрального клапана: клинические особенности у лиц молодого возраста

Медведева Татьяна Владимировна, Чижов Петр Александрович, Пегашова Марина Анатольевна,
 все ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Россия
 e-mail: Tan4ik400@rambler.ru

Аннотация. В тезисах приводятся данные изучения клинической симптоматики, частоты встречаемости астении, тревоги, депрессии среди лиц молодого возраста с диагностированным пролапсом митрального клапана.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, вегетативная дисфункция, тревога, астения, депрессия.

Введение

Проблема пролапса митрального клапана (ПМК) привлекает внимание многих врачей и исследователей. В связи с внедрением в практику современных технологий диагностики частота выявления ПМК по разным данным составляет от 35 до 69%. Клиническая картина ПМК характеризуется полиморфизмом и разнообразностью клинических синдромов. Актуальным представляется изучение клинических проявлений ПМК у лиц молодого возраста.

Цель исследования –

выявить особенности клинической симптоматики и вегетативной дисфункции при различных вариантах ПМК у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 162 человека (103 женщины и 59 мужчин) в возрасте 19–26 лет (средний возраст – 21,4±0,1 года) с ПМК. Группу контроля составили 49 пациентов (31 женщина и 18 мужчин) аналогичного возраста (21,2±0,2 года), у которых не было отклонений в строении сердца. У обследованных диагностированы: у 90 (27 мужчин и 63 женщины) – изолированный ПМК, а у 72 (32 мужчины и 40 женщин) – комбинация ПМК с другой дисплазией соединительной ткани сердца (аномально расположенной хордой (АРХ), пролапсом трикуспидального клапана (ПТК)).

Среди пациентов с изолированным ПМК у 85 был диагностирован ПМК I степени (94,4%), у 5 (5,6%) – II степени, у 14 (15,6%) отмечена регургитация на митральном клапане. У 37 (51,4%) обследованных с комбинацией ПМК выявлена комбинация ПМК и АРХ, у 22 (30,6%) – ПМК и ПТК, у 13 (18%) – сочетание ПМК, АРХ и ПТК.

Для изучения характера и степени выраженности астении у пациентов с ПМК были использованы оценочная шкала астении (Малкова Л. Д., 1978). Для выявления тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Белова А. Н.,

Щепетова О. Н., 2002). Нарушения сна выявлялись и изучались с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Сомнологического центра Минздрава России. Для диагностики синдрома вегетативной дисфункции (СВД) использовали опросник для выявления признаков вегетативных изменений А. Д. Соловьевой (ОВВИ, заполняется пациентом) и схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений А. Д. Соловьевой (СВВН, заполняется врачом), определение variability ритма сердца (ВРС). Исследование ВРС выполняли исходно в положении лежа и в условиях активной ортостатической пробы (АОП). Статистический анализ проводили при помощи программных пакетов STATISTICA 8.0.

Результаты

Анализ клинической симптоматики показал, что у пациентов с любой формой ПМК достоверно чаще встречаются проявления кардиалгического синдрома в виде кардиалгии (44,8 против 30,6%, $p < 0,05$), лабильность ЧСС (38,4 против 14,3%, $p < 0,05$), сердцебиение (19,2 против 8,2%, $p < 0,05$), метеолабильность (32,5 против 8,2%), вегетативные кризы (32,5 против 16,3%, $p < 0,05$), мигрени (30,5 против 12,2%, $p < 0,05$), а также гипермобильность суставов (46,3 против 26,5%, $p < 0,05$). Установлено, что при различных вариантах ПМК клиническая картина имеет свои особенности. У лиц с изолированным ПМК в дополнение к вышеуказанным жалобам достоверно чаще диагностируются снижение работоспособности (60 против 42,9%, $p < 0,05$), а при комбинированном ПМК – лабильность артериального давления (АД) (27,8 против 12,2%, $p < 0,05$), снижение работоспособности (61,1 против 42,9%, $p < 0,05$), боли в суставах при физической нагрузке (15,3 против 4,1%, $p < 0,05$).

Астения у пациентов с ПМК встречается достоверно чаще, чем у лиц без ПМК 56,17% против 20,41%. Данные различия обусловлены достоверно большей частотой у пациентов с ПМК как незначительно выраженной (38,27 и 14,29%), так и умеренно выраженной

и значительной астении (22,22 и 6,12% соответственно, $p < 0,05$). В среднем по группам у больных с ПМК установлена астения легкой степени. Средний балл астении по шкале Л. Д. Малковой составлял $104,7 \pm 2,8$ и был достоверно выше аналогичного в группе без ПМК $72,0 \pm 1,2$. Отдельные признаки астении (ядерные, вегетативные, общевротические, цефалгические, диссомнические) были достоверно более выраженными, чем у обследованных без ПМК. При анализе результатов госпитальной шкалы тревоги и депрессии установлено, что у лиц с ПМК тревога встречается достоверно чаще (71% против 34,8%), чем у лиц без ПМК, причем у пациентов с ПМК достоверно чаще диагностируется клинически выраженная тревога (43,2 против 4,1%). Также у 14,8 пациентов с ПМК встречается клинически выраженная депрессия, против 2,04% у лиц без ПМК.

Выявлено, что среди пациентов с ПМК лиц с нарушениями сна достоверно больше, чем в контрольной группе. Средний балл анкеты у пациентов с ПМК до лечения составил $18,14 \pm 0,48$ и был достоверно ниже, чем в группе без ПМК – $23,41 \pm 0,42$. Среди особенностей нарушений сна у лиц с ПМК можно выделить очень долгий период засыпания, частые ночные пробуждения (5-6 раз за ночь), низкое качество утреннего пробуждения.

Проведенное исследование показало, что при ПМК синдром вегетативной дисфункции (СВД) встречается достоверно чаще и выраженность его больше, чем в контрольной группе как по ОВВИ ($26,0 \pm 1,2$ против $17,2 \pm 1,5$ в контрольной группе, $p < 0,05$), так и по СВВН ($28,5 \pm 1,4$ и $22,5 \pm 1,6$ соответственно, $p < 0,05$). При анализе средних показателей ВРС у обследованных с ПМК было выявлено достоверное снижение общей

мощности спектра – 2360,0 (1748,0–2530,0), по сравнению с контрольной группой – 3301,5 (2862,0–4850,0) ($p < 0,05$). Подобная закономерность развилась у пациентов с ПМК за счет снижения мощности парасимпатических влияний – 553,0 (402,0–744,0) против 1661,7 (1329,0–1914,0) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Достоверных отличий мощности спектра низкочастотных колебаний у лиц с ПМК и без ПМК не отмечено, однако соотношение LF/HF у пациентов с ПМК достоверно выше – 2,3 (1,01–2,66), чем в контрольной группе – 0,52 (0,44–0,57) ($p < 0,003$), что свидетельствует о преобладании у пациентов с ПМК симпатических влияний.

При проведении АОП сохранялось уменьшение вклада высокочастотных колебаний. Мощность спектра низкочастотных колебаний у пациентов с ПМК была достоверно меньше – 1134,0 (662,0–1446,0) по сравнению с лицами без ПМК – 1454,5 (1192,0–1888,0) ($p < 0,05$). У обследованных с ПМК был выявлен незначительный прирост LF/HF менее чем в 2 раза (4,3 [3,1–8,5] против 2,3 [1,0–2,67]) ($p < 0,05$), что указывает на снижение у них реактивности симпатического отдела.

Заключение

Исследование показало, что у молодых пациентов с ПМК наблюдается разнообразная клиническая симптоматика, обусловленная во многом вегетативной дисфункцией. Кроме того, чаще встречаются астения, тревога, депрессия и нарушения сна, что ведет к снижению общего самочувствия и снижения качества жизни. Все вышеперечисленное необходимо учитывать при профилактических и диспансерных осмотрах лиц молодого возраста.

Антибактериальное действие водорастворимых модифицированных олигодиенов на оппортунистические микроорганизмы

Минеева Н. С., Индейкин Е. А., Малафеева Э. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», Россия
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия
e-mail: ch-ma@mail.ru

Аннотация Представлены результаты изучения противомикробного действия полифункциональных модифицированных олигодиенов в отношении оппортунистических микроорганизмов. При использовании метода репликаций установлено выраженное антимикробное действие олигодиенов на планктонные культуры грибов и грамотрицательных микроорганизмов, что свидетельствует о возможности разработки лекарственных средств на основе полифункциональных модифицированных олигодиенов.

Ключевые слова: олигодиены, оппортунистические микроорганизмы, антимикробное действие.

Введение

В настоящее время существенно изменилась этиологическая структура инфекций. Антропогенное воздействие, являясь мощным фактором эволюции живой материи, привело в последние годы к стиранию грани между условно-патогенными бактериями и облигатно-патогенными микроорганизмами, возбудителями «классических» инфекций. Все большую актуальность приобретают оппортунистические инфекции, возбудителями которых являются условно-патогенные (оппортунистические, потенциально-патогенные) микроорганизмы. Это большая группа разнородных по систематическому положению микробов, которые вступают с организмом человека в одних случаях в отношения симбиоза, комменсализма и (или) нейтральности, в других – в конкурентные отношения, нередко приводящие к развитию заболевания. Условно-патогенные микроорганизмы обладают определенной вирулентностью – сложным и часто многофакторным феноменом, детерминированным большим количеством локусов и все чаще способны играть ведущую роль при многих инфекционных заболеваниях. Оппортунистические микроорганизмы обладают выраженной биологической и экологической пластичностью и одним из важнейших аспектов их фенотипической характеристики является резистентность к антимикробным препаратам. В докладе ВОЗ (2014) отмечается, что проблема устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, включая антибиотики, проявляется на глобальном уровне. Массовое распространение антибиотикорезистентных штаммов в популяциях условно-патогенных микроорганизмов стало важной проблемой клинической медицины, так как оппортунистические микроорганизмы обладают более высокими адаптационными возможностями

по сравнению с возбудителями классических инфекций. В связи с этим поиск новых антибактериальных средств является актуальной задачей современной науки. Перспективным направлением может быть использование полимерных систем, которые могут обладать антимикробным эффектом. Данный эффект может проявляться у различных полимерных систем и у полифункциональных олигодиенов (ПОФД), в частности. Получение данных соединений базируется на применении отечественных каучуков регулярного строения СКДН-Н (ТУ-38.1035 15-94) и смешанной микроструктуры ПБ-Н (ТУ-38.1036 41-98). Наличие в олигомерной цепи ПОФД эпокси-, амино-, гидроксигрупп и двойных связей, обуславливает их способность изменяться под влиянием структурирующих агентов кислотного типа, способных взаимодействовать с функциональными группами. Наибольший интерес для вышеуказанных целей представляли борная (БК) и молочная (МК) кислоты, которые находят применение в медицине [1;2].

Цель

Изучение антибактериального и антигрибкового действия водорастворимых модифицированных олигодиенов в отношении оппортунистических микроорганизмов.

Материалы и методы

Изучено антимикробное действие полифункциональных олигодиенов (ПОФД) в отношении музейных и клинических штаммов оппортунистических микроорганизмов. В качестве полимерных систем использовали водорастворимые ПОФД. Их растворимость в воде осуществляется в результате введения нейтрализующего агента, в качестве которых ис-

пользуются органические и неорганические кислоты различной природы. Исследовано действие водорастворимых ПОФБД, содержащих в цепи донорно-акцепторные центры с подвижными атомами водорода (-COOH, -OH) и группы -NH₂, способные образовывать устойчивые полимерные комплексы с ионами металлов (медь, цинк и другими) за счет образования координационных связей. Методами химического анализа, ИК-, УФ-, ультра спектроскопии исследована структура полимерных систем. Установлено, что кислоты и ионы металлов входят в матрицу полимеров с образованием эфиров этих кислот и металлосодержащих полимерных комплексов [3]. Использованы планктонные культуры музейных штаммов: *Staphylococcus aureus* ATCC №25023 (F-49), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ВКПГУ-401/-885-653. Клинические штаммы получены при бактериологическом обследовании больных с гнойно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Candida albicans*. Для определения антимикробного действия препаратов использовали метод репликаций. Учет и интерпретация результатов осуществляли по наличию такого же роста тест-микроорганизмов, как в контроле, обозначая знаком «+», отсутствие роста - знаком «-», слабый, замедленный или угнетенный рост - знаком «+/-». Если по сравнению с контролем на средах с препаратом наблюдают заметное уменьшение количества колоний на чашках (более 70%) или отсутствие роста тест-микроорганизмов, делали заключение о наличии антимикробного действия. Если обнаружен рост в испытуемых образцах визуально сравним с ростом в контрольных образцах, не содержащих испытуемый препарат, делали вывод о том, что препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

Результаты, обсуждение

Результаты проведенных исследований различных полимерных систем на основе ПФОБД показало, что они обладают антибактериальной активностью в от-

ношении грамположительных и грамотрицательных видов бактерий и грибов типа *Candida* и *Penicillium* и фунгицидными свойствами. Это открывает новые перспективы получения полимерных систем медико-биологического назначения путем варьирования природы кислоты и типа металла. Исследования показали выраженные фунгицидные свойства в отношении грибов рода *Candida*. Наблюдалось уменьшение количества колоний тест культуры музейного штамма грибов до 86% и клинических штаммов до 82%. Выраженное антибактериальное действие было выявлено в отношении грамотрицательных микроорганизмов, под влиянием препаратов отсутствовал рост музейных штаммов *Escherichia coli* и 30% клинических штаммов. В отношении грамположительных микроорганизмов антимикробный эффект был менее значимым. Уменьшение количества колоний на чашках не достигало 70% и изменялось от 55 до 60%. Различное противомикробное действие ПФОБД может быть связано с особенностями строения клеточной стенки бактерий. У грамотрицательных бактерий наличие гидрофильных пор, меньшая толщина клеточной стенки может делать её менее выраженной преградой для водорастворимых соединений, что может определять более значимый антимикробный эффект полифункциональных олигобутидиенов.

Заключение

Установлено антимикробное действие полифункциональных модифицированных олигобутидиенов в отношении оппортунистических микроорганизмов с выраженным противогрибковым эффектом и антимикробным действием на грамотрицательные микроорганизмы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности разработки лекарственных средств на основе полифункциональных модифицированных олигобутидиенов.

Список литературы

1. Н.С. Минеева, Ю.М. Шевалдина, Ю.А. Хмелевская, М.А. Пырова, К.В. Михайлова, Э.В. Малафеева. Борсодержащие водорастворимые модифицированные олигобутидиены и термостойкие полимерные композиты на их основе с биологической активностью. - Журнал "Научное знание современности": Материалы Международных научно-практических мероприятий Общества Науки и Творчества (г. Казань) за май 2017 года / Под общ. ред. С.В. Кузьмина. - Казань, 2017. С. 305 -307.

N.S. Mineeva, Yu.M. Shevaldina, Yu.A. Hmelevskaya, M.A. Pyurova, K.V. Mihailova, E.V. Malafeeva. Boron-containing water-soluble modified oligobutadienes and heat-resistant polymer composites based on them with biological activity. J. Scientific knowledge of modernity: Materials of international scientific and practical activities of the Society of science and art (Kazan). - 2017, May. P. 305-307. [in Rus.]
2. Н.С. Минеева, Е.А. Индейкин, Э.В. Малафеева, Ю.М. Шевалдина, А.С. Данилова. Водорастворимые полифункциональные олигобутидиены и полимерные композиты на их основе с бактерицидной стойкостью. - Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы науки», Черноголовка, октябрь 2017. С. 195.

N.S. Mineeva, E.A. Indeikin, E.V. Malafeeva, Yu.M. Shevaldina, A.S. Danilova. Water soluble polyfunctional oligobutadienes and polymer composites based on them with bactericidal resistance. - International scientific-practical conference «Chernogolovka», 2017. October. P.195. [in Rus.]
3. N.S. Mineeva, E.V. Malafeeva, Yu.A. Khmelevskaya, K.V. Michailova, A.S. Danilova. - Biologically active polymer composites on based water-soluble polyfunctional oligobutadienes. - The strategies of Modern Science Development: Proceedings of XIII International scientific-practical conference; 3-4 October 2017; CreateSpace North Charleston, SC, USA

Фракталкин и его роль в регуляции воспалительной реакции

Пахнова Л. Р., Башкина О. А., Самотруева М. А., Петрухина Л. В.

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, Россия,

e-mail: pahnova@mail.ru, 89275798849.

УДК 616.5-001-009.16-053.2:616.37:575.113

Исследован уровень фракталкина (CX3CL1) у детей с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта: лямблиозе и панкреатите при атопическом дерматите. Установлено, что сочетание дерматита и патологии желудочно-кишечного тракта сопровождается выраженными изменениями уровня CX3CL1 по сравнению с показателями при атопической монопатологии, что свидетельствует об активации системной воспалительной реакции, что может иметь существенное значение в иммунопатогенезе атопического заболевания.

Ключевые слова: фракталкин, дети, атопический дерматит, панкреатит, лямблиоз.

Введение

Фракталкин (CX3CL1) – один из важнейших хемокинов, который определяется в самых разнообразных типах клеток. В последние годы внимание исследователей уделяется изучению хемокиновой регуляции при атопическом дерматите (АД) (Chong S. et. al., 2016).

Существенное значение в патогенезе АД имеет фоновая патология, особенно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особое внимание педиатров и аллергологов привлекает состояние поджелудочной железы, в связи с высоким уровнем распространенности панкреатита у детей с АД.

Так, важная патогенетическая роль CX3CL1 была продемонстрирована в развитии и прогрессировании панкреатита. По данным литературы, повышение CX3CL1 при поражении поджелудочной железы (Barreto S. G., Saccone G. T., 2012) коррелирует с выраженностью клинических проявлений, что подчеркивает актуальность исследований, посвященных изучению прогностической роли CX3CL1 в развитии панкреатита, имеющего причинно-следственную связь с наличием паразитарных инфекции, в том числе и лямблиоза.

Цель

Определить уровень фракталкина в сыворотке крови при патологии желудочно-кишечного тракта у детей с атопическим дерматитом.

Материалы и методы. Исследован уровень CX3CL1 в сыворотке крови у 100 детей с коморбидной патологией (АД, лямблиоз, реактивный панкреатит). Критериями включения в исследование служили: АД, детская форма, различной степени тяжести, период обострения; лямблиоз по данным иммуноферментного анализа крови, реактивные изменения поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования ор-

ганов брюшной полости; отсутствие изменений в биохимическом анализе крови; наличие информированного добровольного согласия родителей. Возраст детей от 3 до 5 лет. Критериями исключения являлись: наличие другой аллергической (бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, острая и хроническая крапивница и др.) и соматической патологии. В группе сравнения было 50 детей с АД, без патологии ЖКТ, в группе контроля – 20 соматически здоровых ребенка.

Уровень CX3CL1 в образцах сыворотки крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа с применением наборов для количественного определения CX3CL1 в биологических жидкостях «RayBio® Human Fractalkine» («RayBiotech, Inc.», США). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи статистической программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США).

Результаты

В результате проведенного исследования было выявлено значимое повышение уровня CX3CL1 в сыворотке крови в группе детей «АД + реактивный панкреатит+ лямблиоз» по сравнению с группой детей «АД без патологии ЖКТ» и группой контроля – медиана [25; 75 перцентиль] 170,95 [137,8-203,3] vs 102,7 [83,2-155,85] vs 25,7 [22,6 -36,8] пг/мл; $p=0,0005$. Таким образом, у больных АД с сопутствующим панкреатитом и лямблиозом уровень CX3CL1 был значительно выше, чем у детей с АД и интактным ЖКТ и здоровых детей.

Выводы

Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость определения уровня фракталкина у детей с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта: лямблиозе и поражении поджелудочной железы при атопическом дерматите.

Фармакотерапия при хронической болезни почек

Пегашова Марина Анатольевна, Чижов Петр Александрович, Медведева Татьяна Владимировна

ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Россия

e-mail: margur1411@rambler.ru

Аннотация. В тезисах представлены данные о распространенности хронической болезни почек (ХБП) у больных терапевтического стационара и особенности лечения пациентов с ХБП.

Ключевые слова: Хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Актуальность

ХБП является актуальной медико-социальной проблемой вследствие ее значительной распространенности в популяции, резкого снижения качества жизни, высокой смертности пациентов и не редко приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии – диализа и пересадки почки. ХБП страдает около 10% населения планеты.

Снижение СКФ наблюдается при многих заболеваниях, в том числе и при тех, которые не приводят к первичному повреждению почек. Существует много общих факторов риска как для развития сердечно-сосудистой патологии, так и для почечной недостаточности. При наличии ХБП увеличение смертности наблюдается даже при умеренном снижении функции почек. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти пациентов с ХБП в 10-20 раз чаще, чем в популяции в целом.

Функциональное состояние почек необходимо учитывать при выборе медикаментозной терапии. Ряд медикаментозных препаратов, таких, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), способны замедлить прогрессирование не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и хронической болезни почек.

Раннее обнаружение и лечение ХБП замедляет или предотвращает развитие тяжелой почечной недостаточности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Цель:

Определить СКФ у больных терапевтического стационара с разными соматическими заболеваниями: гипертонической болезнью (ГБ), ИБС, СД и их комбинациями, проанализировать особенность терапии пациентов с ХБП.

Материалы и методы:

На базе терапевтического отделения ГБКУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко» проведено обследование 368 пациентов, средний возраст $64,0 \pm 18,1$,

имеющих разные соматические заболевания. У 38,3% пациентов имела место изолированная ГБ, у 25,7% – сочетание ГБ и ИБС, у 12,1% – сочетание ГБ с ИБС и СД, у 9,2% комбинация - ГБ с СД, у 3,9% - СД. Расчет СКФ проводился по формуле MDRD.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., USA) и включала в себя определение средних величин, средней ошибки среднего. Использовались t-критерий Стьюдента для параматрических данных. Достоверность различий определяли при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение:

Исследование показало, что СКФ ≥ 90 имели 14,4% обследованных, причем ХБП I стадии выявлена у 4,3% пациентов. СКФ в диапазоне 60-89 определена у 40,2% лиц, однако ХБП II установлена у 18,2%, СКФ 30-59 (ХБП III) у 42,6%, СКФ 15-29 (ХБП IV) у 2,9%. С ХБП V (СКФ < 15) пациентов не было.

Анализ терапии пациентов с ХБП показал, что 34,3% обследованных получали иАПФ, 52,4% - БРА, 59% - В-адреноблокаторы (БАБ). 38% обследованных с ХБП получали тиазидные диуретики, в том числе пациенты с 3 и 4 стадиями ХБП. Петлевые диуретики в комбинации с калийсберегающими диуретиками принимали 13% пациентов с ХБП, что было обусловлено наличием хронической сердечной недостаточности у этих больных. Липидкорректирующую терапию, представленную статинами, получали всего 26,7% больных с ХБП.

иАПФ достоверно чаще назначали пациентам с ХБП 1 стадии (66,7%), чем с ХБП 2, 3 и 4 стадиями (30,6%, 26,9% и 16,7%, соответственно).

Что касается БРА, то достоверно чаще их получали больные с ХБП 2 стадии, чем с ХБП 1, 3 и 4 стадиями (52,8% против 11,1%, 5,7% и 33,3%, соответственно).

БАБ назначались достоверно реже пациентам с ХБП 4 стадии, чем с ХБП 1, 2 и 3 стадиями. (33,3% против 55,6%, 55,6% и 47,2%, соответственно).

Петлевые диуретики в комбинации с калийсберегающими диуретиками достоверно чаще назначались пациентам с 4 ст. ХБП, чем со 2 и 3 ст. ХБП (16,7% против 2,8% и 4,4% соответственно). Пациенты с 1 ст. ХБП этих диуретиков не получали.

Выводы:

1. ХБП 1 стадии встречается у 4,3% больных терапевтического стационара, ХБП 2 стадии – у 18,2%, ХБП 3 стадии – у 42,6%, ХБП 4 стадии – у 2,9%.

2. В условиях стационара не всегда соблюдаются рекомендации по лечению пациентов с ХБП. В частности, 13,3% пациентов с ХБП не получали ни и АПФ,

ни БРА, обладающих доказанным нефропротективным действием. Тиазидные диуретики получают пациенты с ХБП 3 и 4 ст., что повышает риск развития нежелательных явлений, например, гиперурикемию. Гиперлипидемия и дислипидемия ухудшает прогноз пациентов с ХБП, однако статины получают лишь 26,7% пациентов.

Частота встречаемости однонуклеотидного полиморфизма гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы у больных сахарным диабетом 2 типа

Сорокина Юлия Андреевна

к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1. Шифр специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Телефон 8(960)189-96-04, e-mail: zwx@inbox.ru

Ловцова Любовь Валерьевна

д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1. Шифр специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Телефон 8(960)196-86-58, e-mail: lovcovalubov@mail.ru

Занозина Ольга Владимировна

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко. Адрес: 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190. Шифр специальности 14.01.04 - внутренние болезни. Телефон – 8(960) 172-77-85, e-mail: zwx2@mail.ru

Ураков Александр Ливиевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», академик РАЕ. Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281 e-mail: urakoval@live.ru

Данная работа посвящена выявлению частоты распространенности гаплотипов полиморфного гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы среди пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа и лиц без нарушения углеводного обмена. В результате установлено, что частоты не отличаются.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы, частота встречаемости, сахарный диабет 2 типа.

Введение

Цель данной работы – выявить частоту распространенности однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (Ser326Cys) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена.

Обзор литературы

Одной из наиболее чувствительных и биологически важных мишеней при повреждении ДНК активными формами кислорода является гуанин, а продуктом повреждения 8-оксогуанин [6]. Удаление остатков 8-оксогуанина из ДНК человека осуществляет фермент 8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза. Установлена связь между образованием 8-оксогуанина и такими процес-

сами как мутагенез [3], канцерогенез [5], старение и патогенез болезней пожилого возраста [8], ожирение и инсулинорезистентность [2]. В некоторых исследованиях ассоциация отмечена у пациентов, страдающих сахарного диабета 2 типа [7], в то время как в других – не прослеживается связь данного полиморфизма с диабетом [1]. Однако доказано, что генетический материал пациентов с сахарным диабетом 2 типа испытывает гораздо большую нагрузку [4], что не может не сказаться на эффективности репарации ДНК.

Методы исследования

Было обследовано 169 человек, в том числе 89 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. ОНП Ser326Cys 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы

определялись методом ПЦР с электрофорезом. Для расчета отношения шансов использовали сертифицированный калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» ГенЭксперт.

Результаты и дискуссия

При исследовании частот встречаемости гаплотипов ОНП гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы, установлено, что гомозигота по аллелю 1 (CC) и гетерозигота

(CG) распространены у лиц без нарушений углеводного обмена практически так же, как и у пациентов с СД 2 типа. Следует отметить, что представителей гомозиготы по аллелю 2 (GG) среди пациентов с СД 2 типа не выявлено, а в группе сравнения указанный генотип встречался с частотой 0,045, что является подтверждением редкой встречаемости данного гаплотипа [9] (таблица 1).

Таблица 1 – встречаемости гаплотипов полиморфизма гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы у пациентов с СД 2 типа и лиц группы сравнения

Генотип	Пациенты с СД 2 типа (n=89)	Лица без нарушений углеводного обмена (n=80)	x ²	p	ОШ	
					значение	95%CI
CC	0,621	0,625	2,95	0,09	0,98	0,82 – 1,18
CG	0,379	0,330			1,24	1,03 – 1,49
GG	0,000	0,045			0,01	0,00 – 0,17

Примечание: - ОШ – отношение шансов, CI – доверительный интервал, p – статистическая значимость различий между группами.

Заключение

Мы не выявили ассоциации встречаемости полиморфизмов гена 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (Ser326Cys) с риском сахарного диабета 2 типа. Тем не менее, многочисленными исследованиями показано влияние изученного полиморфизма на различные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также на патогенез самого заболевания и его осложнений.

Литература

1. Kasznicki J, Krupa R, Błasiak J, Drzewoski J. Association between polymorphisms of the DNA repair genes XRCC1 and hOGG1 and type 2 diabetes mellitus in the Polish population. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Mar;119(3):122-8.
2. Milić M, Kišan M, Rogulj D, Radman M, Lovrenčić MV, Konjevoda P, Domijan AM. Level of primary DNA damage in the early stage of metabolic syndrome. *Mutat Res.* 2013 Dec 12;758(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.07.013
3. Mladinic M, Kopjar N, Milic M, Dasovic AB, Huzak M, Zeljezic D. Genomic instability in a healthy elderly population: a pilot study of possible cytogenetic markers related to ageing. *Mutagenesis.* 2010 Sep;25(5):455-62. doi: 10.1093/mutage/geq027.
4. Pácal L. Parameters of oxidative stress, DNA damage and DNA repair in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Archives of Physiology and Biochemistry.* Pácal L. Et al. // 2011 Oct;117(4):222-230. doi: 10.3109/13813455.2010.551135
5. Sanjari Moghaddam A, Nazarzadeh M, Bidel Z, Karamatinia A, Darvish H, Mosavi Jarrahi A. hOGG1 gene polymorphism and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis study. *Breast J.* 2018 Jan;24(1):70-73. doi: 10.1111/tbj.12842.
6. Torres-Gonzalez M, Gawlowski T, Kocalis H, Scott BT, Dillmann WH. Mitochondrial 8-oxoguanine glycosylase decreases mitochondrial fragmentation and improves mitochondrial function in H9C2 cells under oxidative stress conditions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014 Feb 1;306(3):C221-9. doi: 10.1152/ajpcell.00140.2013
7. Wu ZY, Wang MH, Qi HM, Wu MH, Ge YZ, Li HT. Relationship between hOGG1 Ser326Cys gene polymorphism and coronary artery lesions in patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Oct 15;8(10):18629-37
8. Xu B, Kang L, Zhang G, Wu J, Zhu R, Yang M, Guan H. The changes of 8-OHdG, hOGG1, APE1 and Pol β in lenses of patients with age-related cataract. *Curr Eye Res.* 2015 Apr;40(4):378-85. doi: 10.3109/02713683.2014.924148.
9. SNPedia [Online] Available: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1052133>

Сравнительная оценка схем терапии роговично-конъюнктивального ксероза у пациентов после рефракционной операции

В.В. Столярова, Г.В. Рудакова, С.А. Рудаков, И.В. Жданович, А.С. Разгулин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
e-mail: valentina00@inbox.ru,

Аннотация. Цель: исследовать схемы терапии роговично-конъюнктивального ксероза с позиции клинической фармакологии. Методы: визиометрия, ОКТ, лабораторные тесты по определению качества и количества слезной жидкости, пробы Ширмера, Норна. Результаты: было выявлено, что наиболее оптимальной оказалась схема, включающая препараты, содержащие парааминобензойную кислоту, гиалуронат натрия, янтарную кислоту, В-пантенол и натрия хондроитин сульфат, обладающие иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами. Заключение. Иммуномодуляторы и антиоксиданты повышают функцию слезообразования, антиоксидантную активность слезной жидкости, а так же уменьшает воспалительные проявления роговично-конъюнктивального ксероза.

Ключевые слова: роговично-конъюнктивальный ксероз, иммуномодуляторы, антиоксиданты.

V.V. Stolyarova, G.V. Rudakova, S.A. Rudakov, I.V. Zhdanovich, A.S. Razgulin.

The aim of the research is to study the treatment regimens of corneal-conjunctival xerosis from the perspective of clinical pharmacology. Methods: visometry, laboratory tests to determine the quality and quantity of tear fluid, Schirmer test, Norn test. Results: it was found that the most optimal was the scheme, including preparations containing paraaminobenzoic acid, sodium hyaluronate, succinic acid, that have immunomodulatory and antioxidant effects. Conclusion. Immunomodulators and antioxidants increase the function of mucus formation, antioxidant activity of lacrimal fluid, as well as reduce inflammatory manifestations of corneal conjunctival xerosis.

Key words: corneal conjunctival xerosis, immunomodulators, antioxidants.

Введение

Роговично-конъюнктивальный ксероз это патология, которая характеризуется уменьшением толщины слезной пленки и нарушением эпителиального слоя роговицы и конъюнктивы (1,2,3). Встречаемость вторичного роговично-конъюнктивального ксероза достаточно велика: от 20 до 40% от первичных обращений пациентов с патологией органов зрения (4,5). Поскольку терапия данного заболевания патогенетическая, то требуется комплексный подход, учитывающий необходимость восстановления нормальной слезопродукции, регенерации эпителия передней камеры глаза, местной иммунной защиты и антиоксидантных свойств слезной жидкости.

Обзор литературы

В настоящее время терапия роговично-конъюнктивального ксероза к сожалению не до конца оптимизирована (6,7,8). Препараты схем терапии могут оказывать негативное действие, выражающееся в выраженном местном раздражающем действии на слизистую конъюнктивы, снижением местного иммунитета, ведущего к вторичным вирусным инфекциям глаза, токсическое воздействие входящих в состав глазных форм консервантов, повреждающих глазную поверхность (9,10,11). В нашем исследовании в схемы

терапии роговично-конъюнктивального ксероза были включены препараты, содержащие гиалуронат натрия и янтарную кислоту, обеспечивающие стабильность слезной пленки, благодаря созданию дополнительного увлажняющего слоя и повышающие антиоксидантную активность слезной жидкости (12,13,14). А так же препарат, содержащий парааминобензойную кислоту, обладающий выраженным противовирусным воздействием, являющийся индуктором интерферона, и ускоряющий регенерацию.

Цель и задачи исследования

Исследовать схемы терапии роговично-конъюнктивального ксероза с позиции клинической фармакологии. Провести сравнительный анализ результатов терапии роговично-конъюнктивального ксероза с использованием стандартной схемы и сочетанного применения препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным действием в сопровождении стандартной терапии у пациентов после рефракционной операции LASIK. Оценить влияние стандартной терапии и сочетанное применение указанных препаратов на фоне стандартной терапии на состояние структур поверхности глазного яблока и исследовать динамику клинических проявлений.

Методы исследования

Проведено обследование, лечение с динамическим наблюдением 20 пациентов (40 глаз) с роговично-конъюнктивным ксерозом (после рефракционной операции LASIK) в возрасте (25-50 лет). В качестве сравнения были обследованы 10 условно-здоровых волонтеров без проявлений роговично-конъюнктивального ксероза. Были выделены: группа сравнения (10 пациентов, 20 глаз), получавшая стандартную терапию: местно тобрадекс, препарат натуральной слезы; основная группа (20 пациентов, 40 глаз), получавшая наряду со стандартной терапией препараты, содержащие действующее вещество парааминобензойную кислоту, при содержании её в 1 мл раствора 70 мкг, и препарат, содержащий действующие вещества гиалуронат натрия и янтарную кислоту с концентрацией их в растворе 0,1 % и 0,003 % соответственно, а так же препарат, препарат, содержащий действующее вещество парааминобензойную кислоту. Оценка результатов проводилась по данным ОКТ, UD-6000 - биометра и А-В сканера (Томеу) (Япония); визометрии с использованием проектора знаков SZP-350 Carl Zeiss (Германия); щелевой лампы Carl Zeiss (Германия). Определялись показатели: время разрыва прекарнеальной слезной пленки (проба Норна), суммарная слезопродукция (тест Ширмера I). Повторное исследование проводилось через 1 месяц после окончания лечения. Данные обрабатывались с помощью программы «Statistica-8». Достоверным считалось различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и дискуссия

На основании клинических симптомов и диагностических тестов были выявлены качественные и количественные нарушения продукции слезной жидкости, характерные для роговично-конъюнктивального ксероза. Результаты ОКТ, проведенной до лечения выявили структурные изменения роговицы и толщины слезной пленки: значительное уменьшение толщины переднего эпителия роговицы и слезной пленки на левом глазу, минимальная толщина роговицы 514,92+46,9 мкм, микродефекты поверхностного эпителия. Время разрыва прекарнеальной слезной пленки, определяемое с помощью пробы Норна было снижено в группе пациентов, страдающих роговично-конъюнктивальным ксерозом по сравнению с контрольной группой условно здоровых волонтеров при ($p < 0,01$). Высота стояния слезного мениска ниже 200 мкм выявлялась у всех пациентов до начала терапии при статистически значимом различии с показателями

контрольной группы. При повторном исследовании процессы восстановления роговицы и слезной пленки были наиболее выражены в группе, принимавшей иммуномодуляторы и антиоксиданты. При этом показатели слезообразующей функции $17,09 \pm 1,1$ ($p < 0,01$), показателя пробы Норна $14,23 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) коррелировали с динамикой проявления клинических симптомов роговично-конъюнктивального ксероза. При проведении контрольного исследования через 1 месяц после окончания терапии по полученным данным ОКТ роговицы пациентов основной группы и группы сравнения была выявлена однонаправленная положительная динамика течения роговично-конъюнктивального ксероза, заключающаяся в изменении анатомо-оптических параметров роговицы (толщины роговицы, стромы), регенерации эпителия и тенденции к восстановлению слезной пленки. При ОКТ после комплексной терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза с применением иммуномодуляторов и антиоксидантов было выявлено увеличение толщины переднего эпителия роговицы и слезной пленки, минимальная толщина роговицы $539,67 + 29,98$ мкм. В группе сравнения отмечались остаточные проявления воспалительной реакции, и дискомфорт в глазу. У одного пациента, получающего стандартную терапию был выявлен вирусный конъюнктивит.

Заключение

По результатам ОКТ роговицы пациентов и на основании диагностических тестов: определение слезообразующей функции, стабильности слезной пленки, а так же динамики клинических проявлений роговично-конъюнктивального ксероза, выявлено, что эффект от сочетанного применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в сопровождении стандартной терапии был более выраженным при достоверном статистическом различии по сравнению с результатами стандартной терапии. Сочетанное применение иммуномодуляторов и антиоксидантов может быть рекомендовано в комплексной схеме лечения послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза с целью повышения эффективности терапии.

Благодарности

Коллектив соавторов выражает благодарность сотрудникам Приволжского исследовательского медицинского университета и Международной клинической больницы им. Б.И. Филоненко, Визус 1 за возможность проведения исследования.

Список литературы:

1. Анисимов С.И. Основные механизмы протекции тканей глаза с применением сульфатированных гликозаминогликанов. Экспериментальные исследования // Глаукома. 2007. № 2: 23–27
2. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров А.Е. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016: 464 с.
3. Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». Офтальмологические ведомости. 2012. Т. 5. №2: 69-74.
4. Шавалеева К.Р., Азнабаев Р. А. Синдром «сухого глаза» при планировании лазерной коррекции: причины и методы диагностики. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015. 12 (18). 287-291.
5. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. Медицинский альманах. 2016., № 1 (41)3: 89-92
6. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Рудакова Г.В., Малиновская С.В. Применение метода оптической когерентной томографии в комплексной сравнительной оценке результатов терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. Медицинский альманах. 2016. № 2 (42)5 : 159-162.
7. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р. Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным фармакоэкономического анализа и экспериментальной модели. Уральский медицинский журнал. 2016. №11(144): 46-50.
8. Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р. Исследование действия препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами в комплексной терапии при экспериментальном воспроизведении роговично-конъюнктивального ксероза. Уральский медицинский журнал. 2017. №1(145): 115-119.
9. Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С., Малиновская С.Л., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р., Жерард М. Акпекти. Исследование эффективности включения иммуномодулятора и антиоксиданта в комплексную терапию синдрома «сухого глаза». Медицинский альманах. 2017. № 1 (46).10: 78-81.
10. Столярова В.В., Рудакова Г.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Савченко М.Д., Жерард Мудиага Акпекти. Анализ фармакоэкономических показателей терапии роговично-конъюнктивального ксероза с применением иммуномодулятора и антиоксиданта. Уральский медицинский журнал. 2017. №3(147): 55-58.
11. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Чекалова Н.Г., Савченко М.Д. Оптимизация терапии роговично-конъюнктивального ксероза и оценка фармакоэкономической эффективности. Уральский медицинский журнал. 2017. №3(147): 58-61.
12. Столярова В.В., Рудаков А.С., Рудакова Г.В., Сорокина Ю.А., Жданович И.В. К вопросу рационального взаимодействия лекарственных средств в комплексной терапии синдрома «сухого глаза». Уральский медицинский журнал. 2017. 9(153) : 137-141.
13. Столярова В.В., Рудаков С.А., Рудакова Г.В., Жданович И.В., Разгулин А.С. Оптимизация и фармакоэкономические аспекты терапии синдрома «сухого глаза». Уральский медицинский журнал. 2017. 9(153) : 141-145
14. Warcoin E, Clouzeau C, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. Hyperosmolarity: Intracellular effects and implication in dry eye disease. J Fr Ophtalmol. 2016. Vol. 39. №7. P. 641-651.

Эффективность антигипертензивной терапии у больных старшего возраста с хроническим болевым синдромом

Сулейманов С.Ш.,

Доктор медицинских наук, профессор, ООО Российско-Японский медицинский центр ООО «Саико», директор по развитию проекта

Кошева Е.Г.,

Врач-клинический фармаколог КГБУЗ «Городская поликлиника № 16» министерства здравоохранения Хабаровского края, +7-914-770-58-83

e-mail: ekoshevaya@yandex.ru

УДК 615.035.1

Больным старшего возраста свойственна полиморбидность, чаще со стороны сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, что влечет за собой назначение соответствующей терапии. Целью исследования явилась оценка эффективности схем антигипертензивной терапии у больных старших возрастных групп, одновременно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Было проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт пожилых больных и определены наиболее эффективные схемы антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, больные старшего возраста.

Введение:

Об изменении пропорции в сторону лиц старших возрастных групп населения Российской Федерации свидетельствуют данные Всероссийской переписи населения 2010 года: несмотря на снижение продолжительности жизни, отмечалось увеличение числа пожилых людей. По сведениям территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Хабаровскому краю, хабаровчане старше 60 лет по состоянию на 01 января 2017 года составили 19,0 %, старше 80 лет – 2,1 %.

Обзор литературы:

По мере старения человека увеличивается частота хронических заболеваний, что приводит к увеличению количества назначаемых лекарственных препаратов [1, 7].

В структуре заболеваемости людей старших возрастных групп ведущее место принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям и, в первую очередь, артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца; и состояниям, сопровождающимся болевым синдромом, который приобретает хроническое течение [1,3].

Современным лечением АГ является приём антигипертензивных препаратов, что позволит предотвратить развитие острых сосудистых катастроф и увеличить продолжительность жизни.

Хроническая боль распространена у лиц старшего

возраста, её отмечают более 50 % пожилых людей, живущих в социальном обществе и более 90 % - проживающие в домах престарелых. Наиболее распространен болевой синдром со стороны костно-мышечной системы, который является хроническим [3].

Для купирования болевого синдрома применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие негативное влияние на органы желудочно-кишечного тракта и на состояние сердечно-сосудистой системы [3, 4]. Способность вызывать повышение АД, усугублять течение сердечной недостаточности ограничивает применение НПВП у пациентов с кардиальной патологией.

Цель исследования – оценить практическую эффективность схем антигипертензивной терапии у больных старшего возраста, принимающих НПВП на примере краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 16» министерства здравоохранения Хабаровского края (ГП № 16).

Материалы и методы исследования:

амбулаторные карты больных старшего возраста. В 2017 – 2018 г.г. в КГБУЗ «Городская поликлиника № 16» министерства здравоохранения Хабаровского края было проведено исследование по практическому подтверждению эффективности схем антигипертензивной терапии.

В исследовании приняли участие 110 больных пожилого и старческого возраста (из них 78 женщин и 22

мужчины), средний возраст – 74,07 лет, женщины в обследуемой группе составили 78 %. Все больные страдали АГ и состояниями, сопровождающимися хроническим болевым синдромом.

Результаты и дискуссия:

Критерием оценки эффективности антигипертензивной терапии у больных старших возрастных групп с хроническим болевым синдромом послужило достижение целевого уровня АД при одновременном приеме НПВП.

Схема «ИАПФ + диуретик»: применялась у 22 больных (20 %). Целевой уровень АД достигнут у 20 больных (90,9 %), недостаточная эффективность выявлена у 2 больных (9,1 %), что потребовало в одном случае добавления антигипертензивного лекарственного препарата другой группы и в другом случае – увеличения дозы диуретика.

Схема «ИАПФ + диуретик + БМКК»: была назначена 22 больным старшего возраста: целевой уровень АД достигнут у 21 больного (95,5 %). Недостаточная эффективность зарегистрирована у 1 больного (4,5 %), что потребовало увеличения дозы ИАПФ.

Схема «ИАПФ + диуретик + БМКК + β-адреноблокатор»: применялась у 20 пожилых больных, целевой уровень АД достигнут у 19 (95 %). Недостаточно эффективна была у 1 больного (5 %), но по мере увеличения дозы БМКК, целевой уровень АД был достигнут.

Схема «Диуретик + БМКК + β-адреноблокатор» применялась у 18 больных, целевой уровень АД достигнут у 17 (94,5 %). Недостаточная эффективность отмечена у 1 больного (5,5 %), после увеличения дозы БМКК целевой уровень АД был достигнут.

Схему «ИАПФ + диуретик + β-адреноблокатор» получали 16 больных, целевой уровень АД достигнут у 12 (75 %). Недостаточная эффективность выявлена

у 2 больных (12,5 %), но в результате увеличения дозы ИАПФ, целевой уровень АД был достигнут. Неэффективной данная схема оказалась в 2 случаях (12,5 %).

Схема «ИАПФ + БМКК» была назначена 12 больным, целевой уровень АД был достигнут только у 2 (16,7 %), дополнительное назначение антигипертензивных препаратов потребовалось 5 больным (41,7 %). Неэффективная терапия выявлена у 5 больных (41,7 %).

Таким образом, на примере больных старших возрастных групп с хроническим болевым синдромом, получающих амбулаторно-поликлиническую помощь в КГБУЗ «Городская поликлиника № 16» министерства здравоохранения Хабаровского края, наиболее эффективными схемами лечения АГ признаны: «ИАПФ + диуретик», «ИАПФ + диуретик + БМКК», «ИАПФ + диуретик + БМКК + β-адреноблокатор», «Диуретик + БМКК + β-адреноблокатор». Отсутствия эффекта при лечении этими схемами не выявлено.

Меньшую эффективность продемонстрировали «ИАПФ + диуретик + β-адреноблокатор» и «ИАПФ + БМКК», в том числе, было зарегистрировано отсутствие эффекта.

Заключение:

наиболее эффективные комбинации антигипертензивных средств, применяемые у больных старшего возраста с хроническим болевым синдромом: «ИАПФ + диуретик», «ИАПФ + диуретик + БМКК», «ИАПФ + диуретик + БМКК + β-адреноблокатор». Вместе с тем, комбинация «ИАПФ + диуретик + β – адреноблокатор», которая в проведенном ранее диссертационном исследовании продемонстрировала низкую эффективность, в КГБУЗ «Городская поликлиника № 16» министерства здравоохранения Хабаровского края оказалась эффективной.

Литература

1. Абернети, Д.Р. Медикаментозная терапия пожилых людей / Д.Р. Абернети // Принципы клинической фармакологии / А. Дж. Аткинсон, Д.Р. Абернети, Ч.И. Дэниэлс [и др.]; пер. с англ. под. ред. Г.Т. Сухих. – М., 2013. – Гл. 24. – С. 370–382: граф., табл. – Библиогр.: с. 380–382 (102 назв.)
2. Напалков, Д. А. Сложности подбора антигипертензивной терапии у пожилых: о чём нужно помнить клиницисту? / Д. А. Напалков // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15, № 1. Кардиология. – С. 7–10: табл. – Библиогр.: с. 10 (22 назв.).
3. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике: клин. рекомендации / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно [и др.] // Соврем. ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4–23: табл. – Библиогр.: с. 19–23 (162 назв.).
4. Сулейманов С.Ш., Кошева Е.Г. Выбор рациональных схем лечения артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста с хроническим болевым синдромом // Сборник XXII международной научно-практической конференции «Пожилый больной. Качество жизни» (журнал «Клиническая геронтология», 2017 г., том 9-10, с.63 - 66)

Серотониновая недостаточность в акушерстве и гинекологии

Хадарцева К.А.

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
пр-т Ленина, 92, г. Тула, 300012, Россия
e-mail: ahadar@yandex.ru

Аннотация. Влияние «серотониновой недостаточности» на организм беременной может проявиться плацентарной недостаточностью, психосоматическим стрессом, осложнениями, связанными с патологическим течением беременности, родов и в послеродовом периоде. В связи с этим, необходимы знания процессов адаптации беременной и взаимосвязи с плодом.

Ключевые слова: серотонин, мелатонин, адаптация, стресс.

Серотонин, 5-гидрокситриптамин, 5-Н – важный нейромедиатор и мощный антистрессовый гормон. По химическому строению он относится к биогенным аминам, к классу триптаминам.

- Серотонин – возбуждающий медиатор центральной нервной системы (ЦНС).

- Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга: в варолиевом мосту и ядрах шва.

- Серотонин облегчает двигательную активность, т.к. усиление секреции происходит в окончаниях сенсорных нейронов.

- Серотонин наряду с дофамином играет важную роль в механизмах удовольствия, сна, терморегуляции и гипоталамической регуляции функции гипофиза. В механизме сна участвует, преобразовавшись в мелатонин из пищевых продуктов (напр., бананы).

Серотонин выполняет роль химического передатчика импульсов между нервными клетками. Хотя, это вещество вырабатывается в мозге, где и выполняет свои первичные функции, приблизительно 95% серотонина синтезируется в желудочно-кишечном тракте и в тромбоцитах. В организме постоянно циркулирует до 10 мг серотонина. Уровень серотонина зашкаливает в моменты счастья и падает во время депрессии. 5-10% серотонина синтезируется шишковидной железой из жизненно необходимой аминокислоты триптофана. Для его производства необходим солнечный свет, именно поэтому в солнечные дни наше настроение на высоте.

Мелатонин вырабатывается шишковидной железой из серотонина. Когда мы потребляем триптофан из пищи, организм превращает значительную часть его в серотонин. Ферменты, влияющие на превращение серотонина в мелатонин, подавляются освещением, поэтому этот гормон вырабатывается ночью. Недостаток серотонина ведет к нехватке мелатонина, что в результате приводит к бессоннице (чаще всего в климактерическом периоде).

- Серотонин (от лат. serum – сыворотка и греческого тонус – напряжение) способствует сокращению гладкой мускулатуры кишечника, сосудов, других органов.

- Гиперсеротонинемия – карциноидный синдром.
- Синдром серотониновой недостаточности – описан в последние годы [1].

- Запасы серотонина и серотониновых рецепторов вне ЦНС в организме назван «большим серотониновым циклом», а синтез серотонина в ЦНС – «малым серотониновым циклом».

- Нарушения звеньев «большого серотонинового цикла» ведут к абсолютной или относительной серотониновой недостаточности вне ЦНС при:

- патологии желудочно-кишечного тракта с нарушением синтеза, хранения и выделения серотонина;
- тромбоцитопении и тромбоцитопатии с гипосеротонинемией;

- нарушении транспортировки, хранения, выделения серотонина нормальными тромбоцитами;

- появлении в крови веществ ускоряющих метаболизм серотонина;

- блокировании серотониновых рецепторов в тромбоцитах и гладкой мускулатуре;

- применении антагонистов или агонистов серотонина;

- микротромбоваскулятах с увеличением массы гладкой мускулатуры;

- сочетании факторов, ведущих к гипосеротонинемии.

- Нарушения звеньев «малого серотонинового цикла» ведущих к абсолютной или относительной серотониновой недостаточности в ЦНС при:

- процессах в ЦНС, нарушающих синтез, хранение и выделение серотонина;

- нарушении транспорта серотонина в ликворе;

- появлении в ликворе веществ модулирующих метаболизм серотонина;

- применении агонистов и антагонистов серотонина, блокирующих его взаимодействие в ЦНС;

- сочетании двух и более факторов в сочетании друг с другом, вызывающих серотониновую недостаточность в ЦНС.

Серотонин вызывает сокращение гладкой мускулатуры.

- На миоциты он действует, минуя синапсы вегетативной нервной системы. Серотониновое сокращение матки принципиально отличается от других механизмов сокращения миометрия.

- В плаценте серотонин вызывает спазм сосудов, лишенных нервных окончаний, ведущий к сокращению гладкой мускулатуры (возможно «серотониновая недостаточность» может приводить к гипотонии стенки матки).

- При стрессовых состояниях снижается репродуктивная функция, серотонин – мощный антистрессовый гормон, адаптация в процессе репродуктивного цикла возможна только при взаимодействии метаболических процессов с эндокринной системой женщины. Адаптация организма беременной возможна только при взаимодействии всех эндокринных процессов организма.

«Серотониновая недостаточность» (СН)

Синдром описан А.П. Симоненковым и В.М. Клюжев в 2013 году [1].

Клинико-лабораторные проявления СН:

- ДВС-синдром – ускоренное разрушение тромбоцитов и т.д.

- Гемолиз – появление в крови фрагментов эритроцитов, свободного гемоглобина и миоглобина

- Нарушения сократительной способности миоцитов сосудистых стенок

- Дисфункция гладкой мускулатуры

- Тромбоцитопения разной причины

- Нарушения микроциркуляции

- Нарушения сознания (с учетом времени в днях и часах)

- Изменения электрической активности мозга

Веществами, ускоряющими метаболизм серотонина, являются свободный гемоглобин и свободный миоглобин. Они относятся к железосодержащим веществам – ферропротеинам (1 молекула свободного гемоглобина состоит из 4 молекул свободного миоглобина). При этом происходит разрушение тромбоцитов (феномен потребления тромбоцитов), что клинически проявляется диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдромом) – присоединением фрагментов эритроцитов в крови и нарушений микроциркуляции. Поэтому обоснован новый подход к лечению ДВС-синдрома – инактивация свободного гемоглобина и миоглобина (усиление диуреза, плазмаферез).

Тормозным механизмом, лимитирующим стресс-реакцию и предупреждающим углубление фаз стресса при действии стрессорных агентов, является ГАМК-ергическая система, включающая ограничительный механизм – комплекс фертильных факторов, продуцирующихся гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы. При этом активируется ГАМК-эргическая система и включаются синтоксические программы адаптации (СПА) с активацией холинергических, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови,

параллельно с иммуносупрессией, что позволяет «сопереживать» функциональным системам организма со стрессорными агентами.

Установлены экзогенные и эндогенные синтоксины (ацетилхолин, а2-микроглобулин фертильности, трофобластический-b1-гликопротеид, фитоэксдистерон, плацентарный лактоген человека) и кататоксины (плацентарный а1-микроглобулин, норадреналин, гидрокортизон и эстрон).

В управлении системами жизнедеятельности организма имеют значение процессы, происходящие в этой системе через известные эффекты опиоидных пептидов, высвобождение которых возможно при транскраниальной электростимуляции (ТЭС).

Воздействие на деятельность ГАМК-допаминаргической системы осуществляется методом ТЭС при наложении электродов аппарата «Магنون-ДКС» (Регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.). Использование аппарата «Магنون-ДКС» в динамическом режиме, то есть осуществление автоматического изменения параметров воздействия во время проведения процедуры по заранее заложенной программе, обеспечивает получение требуемых эффектов функционирования центральной нервной системы, играющей важную роль при преэклампсиях. В акушерстве и гинекологии мы применяем для ТЭС менее мощный, легко доступный в работе аппарат «Альфария».

Введение серотонина может осуществляться методом лазерофореза.

Хорошо известно, что психоэмоциональный стресс и серотониновая недостаточность могут провоцироваться заболеваниями пищеварительной системы, при которых развиваются вторичные соматогенные депрессии: в 99,7% случаев – это язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, заболевания толстого кишечника, гепатиты, болезни печени, желчнокаменная болезнь.

В исследуемую группу получавших ТЭС и лазерофорез серотонина вошли 23 женщины. У них проведена оценка психологического статуса до и после лечения. В контрольной группе также проведено изучение психологического статуса. Лазерофорез серотонина проводился с помощью устройства «Матрикс» по известной методике. Использован 1% раствор серотонина-адипинат для внутривенного и внутримышечного введения по 10 мг в ампуле. Воздействие на деятельность ГАМК-допаминаргической системы осуществляли методом ТЭС при наложении электродов портативного устройства «Альфария» на ушные раковины по апробированной методике.

В результате установлено достоверное купирование серотониновой недостаточности.

Литература

1. Симоненков А.П., Клюжев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. – Москва: Бино, 2013. – 95 с.

Изучение влияния карбонильного производного хиназолина VMA-13-03 на формирование иммунных реакций

Цибизова А. А.¹, Тюренков И.Н.², Озеров А. А.², Самотруева М.А.¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

e-mail: sasha3633@yandex.ru

Работа посвящена изучению иммуностропных свойств карбонильного производного хиназолина VMA-13-03 на показатели реакций гиперчувствительности замедленного типа и прямой гемагглютинации на фоне острого иммунного стресса. Установлено, что новое соединение оказывает иммунокорректирующее действие на клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

Ключевые слова: иммуностропность, производное хиназолина, иммунокоррекция.

Введение

Рост общей заболеваемости населения связан с воздействием различных неблагоприятных факторов, приводящих к развитию различных иммунопатологических изменений и возникновению патологии различной этиологии, что и определяет необходимость применения иммуномодулирующих препаратов в лечении заболеваний как инфекционно-воспалительного, так и соматического происхождения [4; 8]. На фармацевтическом рынке присутствует большое количество иммуностропных средств, но большинство из них не отвечает требованиям безопасности, что может определять факт неблагоприятного воздействия на отдельные звенья иммунитета [1; 5; 6]. В связи с чем разработка новых, эффективных и безопасных иммуномодуляторов является актуальной задачей [2; 3]. На сегодняшний день особый интерес представляют производные хиназолина. Доказано, что данные соединения способны оказывать разностороннюю фармакологическую активность, но материалов, отражающих их иммуностропную активность, нет [2; 7]. В связи с чем, целью данного исследования явилось изучение иммуностропного действия карбонильного производного хиназолина VMA-13-03 на формирование иммунных реакций на фоне острого иммунного стресса.

Методы исследования

Экспериментальные исследования проводили на мышах линии СВА трехмесячного возраста обо-

его пола. Все животные были разделены на группы: контроль I – интактная группа, получавшая эквивалент воды для инъекций; контроль II – иммуностресированная группа животных, получавших однократно внутривентриально липополисахарид (ЛПС) в дозе 100 мкг/кг и опытная группа, получавшая исследуемое производное пиримидина VMA-13-03 в дозе 31 мг/кг в течение трех дней внутривентриально, начиная за один день до введения ЛПС. Иммуностропное действие оценивали на основании показателей реакций прямой гемагглютинации и гиперчувствительности замедленного типа.

Результаты исследования

При введении ЛПС было отмечено достоверно значимое повышение титра антител в 1,4 раза ($p^1 < 0,05$) и индекса РГЗТ в 2 раза ($p^1 < 0,05$) в сравнении с контролем I. Хиназолиновое производное VMA-13-03 относительно иммуностимулированного контроля вызвало снижение индекса гиперчувствительности замедленного типа в 2,2 раза ($p^2 < 0,05$) и титра антител на 13% ($p^2 < 0,05$), тогда как по отношению к интактному контролю привело к уменьшению выраженности РГЗТ на 7% и увеличение титра антител на 20% ($p^1 < 0,05$).

4. **Выводы.** Таким образом, полученные результаты исследования иммуностропной активности карбонильного производного хиназолина VMA-13-03 на фоне острого иммунного стресса свидетельствуют наличии иммунокорректирующих свойств данного соединения.

Список литературы

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 11. С. 100-108.
2. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. Фторсодержащие хиназолины, их окса- и тиааналоги: синтез и биологическая активность // Успехи химии. 2009. Т. 78. № 5. С. 421-441.
3. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор) // Terra Medica. 2014. № 1 (75). С. 55-69.
4. Сергалиева М.У., Барскова Н.А. Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* willd.) - источник биологически активных веществ // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12. № 1. С. 56-63.
5. Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л. Антиоксидантные и иммуностропные свойства экстракта травы астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* willd) // В сборнике: Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. 2016. С. 169-171.
6. Сергалиева М.У., Ясенявская А.Л. Влияние экстракта травы астрагала лисьего на интенсивность иммунных реакций в условиях информационного стресса // В сборнике: Фармацевтические науки: от теории к практике Заочная научно-практическая конференция с международным участием. 2016. С. 69-71.
7. Ясенявская А.Л., Лужнова С.А. Влияние эмоксипина на морфометрические показатели щитовидной железы белых крыс в постнатальном онтогенезе в условиях иммобилизационного стресса // Биомедицина. 2012. № 3. С. 63-67.
8. Ясенявская А.Л., Сергалиева М.У., Самотруева М.А., Мажитова М.В. Экспериментальное подтверждение формирования состояния повышенной тревожности в условиях информационного воздействия // Астраханский медицинский журнал. 2016. 2. С. 92-98.

Новая пептидная мишень (рецепторы OXR1 к орексину) для создания средств антинаркотической направленности

Шабанов П.Д., Лебедев А.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург
e-mail: pdshabanov@mail.ru

В опытах на крысах самцов Вистар исследовали подкрепляющие эффекты антагонистов OX1R рецепторов орексина SB-408124, NMDA рецепторов МК-801 и фенциклидина, D₂ рецепторов дофамина сулпирида, а также агониста опиоидных рецепторов тримеперидина в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса. SB-408124 вводили в желудочки мозга (в/ж) в дозе 5 мкг, остальные препараты внутривентрикулярно (в/вр). При системном введении непрямого адrenomиметик фенамин (1 мг/кг, в/бр) на 49%, антагонист NMDA рецепторов фенциклидин (3 мг/кг) на 71%, агонист опиоидных рецепторов тримеперидин на 52%, а антагонист D₂ рецепторов дофамина сулпирид (5 мг/кг) на 13% повышали частоту нажатий педали в камере Скиннера (FR режим). В дозе 20 мг/кг сулпирид на 58% снижал частоту реакции самостимуляции и на 38% повышал пороги реакции самостимуляции. Антагонисты орексина при внутримозговом введении умеренно снижали самораздражение мозга. Было показано, что применение низкой дозы сулпирида (5, но не 20 мг/кг) не вызывало снижения фоновых значений реакции самостимуляции и не блокировало психоактивирующие свойства непрямого адrenomиметика фенамина. Сам пептид орексин А при внутримозговом и интраназальном введении не менял основных показателей реакции самостимуляции. На фоне блокады OX1R рецепторов орексина антагонистом SB-408124 (5 мкг, в/ж) фенамин, фенциклидин и тримеперидин снижали свое активирующее действие на реакцию самостимуляции. Сулпирид в низкой дозе (5 мг/кг, в/бр) на фоне блокады рецепторов OX1R орексина антагонистом SB-408124 (5 мкг, в/ж) блокировал активирующее действие фенамина, фенциклидина и тримеперидина. Следовательно, определяется выраженный функциональный синергизм в действии антагонистов D₂ рецепторов дофамина и антагонистов орексина OX1R, который может быть связан с образованием димерных структур рецепторов, функционирующих отлично от обычных мономерных структур.

Ключевые слова: орексин, дофамин, самостимуляция, расширенная миндалина, наркомании/

Введение

Методами нейрофизиологического и фармакологического анализа установлено, что структурно-функциональной основой подкрепления в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс является система структур расширенной миндалины (СРМ), включающая центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальный отдел прилежащего ядра и безымянную субстанцию [1]. Эта система опосредует эмоциональные ответы на физиологические стимулы и на наркотики, активирующие механизмы подкрепления [2]. Нейрохимическая организация подкрепления почти исключительно дофаминергична, но может модулироваться разными пептидами, имеющими колокализацию на дофаминергических терминалах (орексин, грелин, CRF, нейрокинины) [1, 3].

Целью работы было изучение взаимодействия рецепторов дофамина и OXR1 рецепторов орексина в модели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс.

Методы исследования

Крысам самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в правый боковой желудочек или структуры системы СРМ для изучения центральных эффек-

тов действия орексина (1-5 мкг в 5 мкл на инъекцию) на подкрепляющие свойства фармакологических веществ [4]. В качестве фармакологических средств-анализаторов использовали психостимулятор фенамин (1 мг/кг), антагонист NMDA-рецепторов фенциклидин (3 мг/кг) и агонист опиоидных рецепторов тримеперидин (3 мг/кг), которые вводили внутривентрикулярно (в/вр).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что при внутривентрикулярном введении непрямого адrenomиметик фенамин (1 мг/кг в/вр) на 49,5%, антагонист NMDA-рецепторов фенциклидин (3 мг/кг) на 64,2%, агонист опиоидных рецепторов тримеперидин (3 мг/кг) на 51,8%, антагонист D₂ рецепторов дофамина сулпирид в малой дозе (5 мг/кг) на 12,3% повышали частоту нажатий педали в камере Скиннера (т.е. число нажатий педали за 10 мин) при регистрации реакции самостимуляции латерального гипоталамуса. В то же время сулпирид в большой дозе (20 мг/кг) на 49,3% снижал частоту реакции самостимуляции и на 38% повышал пороги реакции самостимуляции. Орексин, антагонист OX1R рецепторов SB-408124 и его комбинация антагониста с орексином при внутрижелудочковом введении также не меняли основных показателей реакции самостимуляции. На фоне блокады OX1R антагонистом

SB-408124 (1 мкг в/ж) фенамин, фенциклидин и тримеперидин снижали свое активирующее действие на реакцию самостимуляции. Сулпирид в низкой (5 мг/кг в/вр, дозе, которая не вызывает подавления реакции самостимуляции) на фоне блокады OX1R антагонистом SB-408124 (1 мкг в/ж) блокировал активирующее действие фенамина, фенциклидина и тримеперидина. Полученные данные позволяют сделать выводы, что 1) рецепторы OX1R участвуют в подкрепляющих эффектах разных по механизму психотропных веществ (непрямой адrenomиметик, антагонист NMDA-рецепторов, опиоидный агонист); 2) блокада D₂ рецепторов дофамина потенцирует действие антагониста OX1R рецепторов SB-408124; 3) выраженный функциональный синергизм в действии антагонистов D₂ рецепторов дофамина и антагонистов орексина OX1R может быть связан с образованием димерных структур рецепторов, функционирующих отлично от обычных мономерных структур [5]. Следовательно, орексиновые пептиды СРМ прямо не участвуют в обеспечении эмоционального реагирования при исследовании феноменов самостимуляции, но опосредуют дофаминергические и глутаматные механизмы подкрепления. Введение антагонистов рецепторов орексина OX1R в СРМ может направленно влиять на механизмы центрального действия психостимуляторов и гипноседативных средств с наркотическим потенциалом. Это дает основание рассматривать антагонисты орексина как возможные перспективные средства профилактики и лечения аддиктивных расстройств [6]. Наибольшей антагонистической активностью в отношении психоактивирующего действия фенамина, фенциклидина и тримеперидина в наших исследованиях обладал антагонист рецепторов орексина OX1R SB-408124 при локальном введении в ядро ложа конечной полоски

и центральное ядро миндалины. После введения в боковой желудочек и медиальный отдел прилежащего ядра антагонистическая эффективность SB-408124 на подкрепляющие свойства аддиктивных средств снижалась. На фоне блокады рецепторов орексина OX1R антагонистом SB-408124, введенным в желудочки мозга или СРМ, психоактивирующие свойства самостимуляции латерального гипоталамуса снижались или инвертировались в депрессантный тип реагирования. Антагонистические эффекты SB-408124 на подкрепляющие свойства самостимуляции латерального гипоталамуса проявлялись следующей закономерностью: фенциклидин > фенамин > тримеперидин. Орексин при локальном и внутрижелудочковом введении достоверно не менял основных показателей спонтанной реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, так же, как и его комбинация с антагонистом OX1R рецепторов орексина SB-408124, что указывает исключительно на модулирующий тип действия обоих агентов на самостимуляцию мозга.

Заключение

Полученные данные подтверждают взаимодействие между рецепторами дофамина и OXR1 рецепторами орексина по типу синергичного аддитивного взаимодействия в феноменах подкрепления, что может быть связано либо с образованием димерных структур рецепторов, функционирующих отлично от обычных мономерных структур (при колокализации рецепторов), либо с механизмами потенцирования через пресинаптически локализованные пептидные рецепторы на постсинаптические рецепторы дофамина.

Литература

1. Дробленков А.В., Федоров А.В., Шабанов П.Д. Структурные особенности дофаминергических ядер покрышки среднего мозга // Наркология. 2018. Т.17, №3. С.41-45.
2. Лебедев А.А., Бессолова Ю.Н., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Простой метод изучения орексиновых и подкрепляющих эффектов при электрической стимуляции латерального гипоталамуса у крыс // Вопр. наркологии. 2018. №1. С.39-47.
3. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. и др. Эффекты антагониста OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсивное поведение и уровень тревожности после витального стресса у крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2018. Т.16, №1. С.34-42.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Активирующие эффекты фенциклидина на самостимуляцию мозга блокируются антагонистами OX1R рецепторов орексина при введении в структуры расширенной миндалины // Наркология. 2017. №2(182). С.14-23.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И., Азаренко С.В. Возможное взаимодействие рецепторов орексина и опиоидов в структурах расширенной миндалины при оценке подкрепляющих эффектов спонтанной и активированной самостимуляции латерального гипоталамуса // Вопр. наркологии. 2017. №2-3. С.155-168.
6. Tissen I.Y., Buehkov E.R., Khokhlov P.P. et al. Interaction between D2 dopamine and OXR1 orexin receptors in predator-induced stress // Eur. Neuropsychopharmacology. 2017. V.27, Suppl.4. P.S1012.

Изучение влияния Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов крови в условиях информационного стресса

Ясенявская А.Л.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Астрахань, 414000, ул. Бакинская, д. 121

e-mail: yasen_9@mail.ru

Аннотация. В данной работе под действием Семакса на фоне информационного стресса исследована фагоцитарная активность нейтрофилов. Установлено, что Семакс, являясь представителем группы нейропептидов, проявил себя как эффективный иммунокорректор, восстанавливая показатели фагоцитарной активности. Полученные данные свидетельствуют о наличии у изучаемого препарата иммуномодулирующих свойств, и подчеркивает необходимость дальнейших углубленных исследований в данном научном направлении.

Ключевые слова: информационный стресс; нейропептиды; Семакс; иммунная система; фагоцитоз.

Введение

На протяжении многих десятилетий проблема «стресс и иммунитет» является очень значимой и актуальной. Неутраченный интерес к функциям иммунной системы при стрессе связан, прежде всего, с ее регулирующим влиянием на все системы организма, что нередко, особенно в условиях стрессогенного воздействия, проявляется формированием иммуноопосредованных психосоматических состояний. Иммунная система, как одна из основных составляющих гомеостаза, представляет собой многокомпонентный механизм, играющий одну из главенствующих ролей в процессах адаптации и защиты организма [3, 5].

В последнее время одним из перспективных направлений медицины является поиск и изучение различных средств профилактики и коррекции стрессогенных воздействий на организм [1, 2, 4]. В качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений иммунной системы интерес представляет Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), препарат из группы аналогов нейропептидов, которому принадлежит важная роль среди известных регуляторов гомеостаза, участвующих в формировании адаптации к стрессорным факторам. С целью расширения возможностей практического применения препарата перспективными являются исследования различных аспектов его фармакологического действия.

Целью данного исследования явилось изучение влияния Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов крови белых крыс в условиях информационного стресса.

Методы исследования

Исследование проведено на белых крысах-самцах (6-8 мес.), содержащихся в стандартных условиях вивария. Лабораторные животные были разделены на 3 группы (n=10): интактные самцы; животные, которые на протяжении 20 дней подвергались воздействию информационного стресса в многоальтернативном пищедобывательном лабиринте; и животные, получавшие интраназально 0,1% раствор Семакса (ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Россия) в дозе 150 мкг/кг/сут в условиях 20-дневного стрессорного воздействия (информационный стресс) курсом 20 дней.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови использовали латексный тест с использованием гепаринизированной крови животных. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью определения t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и дискуссия

При изучении показателей фагоцитарной активности в условиях информационного стресса было установлено, что данное воздействие сопровождалось активацией фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Отмечалась тенденция к увеличению фагоцитарного индекса более чем на 15% (p>0,05), фагоцитарного числа более чем на 30% (p<0,05), что свидетельствует о гиперреактивности неспецифического звена иммунной системы (таблица 1).

Таблица 1. Влияние Семакса на фагоцитарную активность нейтрофилов крови в условиях информационного стресса

Показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n=10)		
	Контроль	Информационный стресс	Информационный стресс + Семакс (150 мкг/кг/сут)
ФЧ	37,0 ± 2,0	48,7 ± 3,7*	38,5 ± 3,4#
ФИ, %	12,3 ± 1,0	14,3 ± 1,0	11,8 ± 1,5

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 – относительно контроля; # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001 – относительно стрессированных животных (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений).

При оценке показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в группе животных, получавших Семакс на фоне воздействия информационного стресса, было установлено, что введение данного препарата приводит к восстановлению показателей ФИ и ФЧ. Фагоцитарное число и фагоцитарный индекс снизились в среднем на 20% (p<0,05 и p>0,05 соответственно) (таблица 1).

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что Семакс проявил себя как эффективный иммунокорректор, восстанавливая показатели фагоцитарной активности, что свидетельствует о наличии иммуномодулирующих свойств, и подчеркивает необходимость дальнейших углубленных исследований в данном научном направлении.

Список литературы

1. Самотруева М.А., Сергалиева М.У. Изучение психомодулирующих свойств экстракта травы Астрагала лисьевого (*Astragalus vulpinus* Willd) в условиях информационного стресса // Фармация и фармакология. 2018. Т. 6, № 3. С. 255–268.
2. Сергалиева М.У., Барскова Н.А. Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd.) - источник биологически активных веществ. Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12. № 1. С. 56–63.
3. Цибизова А.А., Самотруева М.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Изучение иммуотропной активности нового производного пиримидина. В сборнике: Теоретические и практические проблемы развития современной науки сборник материалов 7-й международной научно-практической конференции. 2015. С. 159–161.
4. Цибизова А.А., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Глухова Е.Г. Изучение иммуотропного действия нового производного пиримидина в аспекте "доза-эффект". Современная медицина: актуальные вопросы. 2015. № 46–47. С. 86–93.
5. Цибизова А.А., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Новиков М.С. Изучение влияния нового производного пиримидина на пролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах. В сборнике: Фармацевтическое образование, наука и практика: горизонты развития Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ. Под редакцией В.А. Лазаренко, И.Л. Дроздовой, И.В. Зубковой, О.О. Куриловой. 2016. С. 607–609.

Функциональный продукт на основе альбумина коровьего молока для профилактики остеопороза

Свириденко Ю.Я.¹, Новиков Ю.В.², Ершова О.Б.², Белова К.Ю.², Делицкая И.Н.¹

¹ – Всероссийский научно-исследовательский институт маслоделия и сыроделия – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (ВНИИМС – филиал ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН), г. Углич

² – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России), г. Ярославль

Российская Федерация

e-mail: ksbelova@mail.ru, mail@vniims.info, uglich-cheese@mail.ru

Аннотация. Во Всероссийском научно-исследовательском институте маслоделия и сыроделия (ВНИИМС) был разработана функциональная лечебно-профилактическая паста на основе альбумина коровьего молока и с добавлением кальция и витамина D. В Ярославском государственном медицинском университете (ЯГМУ) выполнено 12-месячное клиническое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности применения этого продукта у постменопаузальных женщин с остеопенией. Было отмечено достоверное влияние на повышение минеральной плотности костной ткани в позвоночнике и на снижение маркера костной резорбции С-концевого телопептида по сравнению результатами, полученными в контрольной группе. Проведенное исследование позволяет сделать вывод об эффективности данного функционального продукта в качестве средства для профилактики развития остеопороза.

Ключевые слова: сывороточные белки, функциональный продукт, остеопороз

Введение

Остеопороз является одним из наиболее распространенных заболеваний лиц пожилого возраста. Остеопоротические переломы, согласно эпидемиологическим данным, встречаются у половины женщин и каждого пятого мужчины на протяжении их жизни [1]. В связи с этим профилактике развития данного заболевания уделяется в последние годы особое значение. Важнейшим фактором, приводящим к развитию потерь костной ткани, является дефицит поступления кальция и витамина D [2], что вызывает формирование вторичного гиперпаратиреоза и повышает резорбцию костной ткани. Кроме того, показана взаимосвязь повышенного риска переломов костей с дефицитом белка. В связи с этим нормализация поступления кальция, витамина D и белков является основой профилактики развития остеопороза.

Методы исследования

Во ВНИИМС была разработана технология и подобрано технологическое оборудование для производства сырной (альбуминной) пасты для профилактики остеопороза. В суточную дозу этого продукта (2 чайные ложки 2 раза в день) были добавлены соли кальция 1000 мг в пересчете на элементарный кальций (в виде карбоната и цитрата в соотношении 3:1) и витамин D3 (колекальциферол) в дозе 400 МЕ.

В ЯГМУ было проведено 12-месячное клиническое исследование (рандомизированное в параллельно созданных группах, слепое, плацебоконтролируемое).

В него вошли 149 пациенток с постменопаузальной остеопенией (установленной по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (остеоденситометрии), аппарат Hologic QDR 4500C Elite). Из них 50 вошли в основную группу, принимавшую лечебно-профилактический продукт, 50 – в контрольную группу (принимали продукт без добавок кальция и витамина D), 49 – в группу сравнения (получали фармакологические препараты кальция и витамина D3 в тех жеточных дозировках). Исследование было проведено с соблюдением международных правил GSP (Helsinki, 2000). Эффективность вмешательства оценивалась через 6 и 12 месяцев, что включило в себя остеоденситометрию для оценки минеральной плотности костной ткани (МПК) в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости и измерение маркера костной резорбции С-концевого телопептида (использован метод иммуноферментного анализа, реактивы фирмы «Osteometer BioTech»). Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica версии 8,0. Количественные данные, учитывая характер распределения и количество групп, проверяли на наличие различий с помощью анализа вариаций с последующим уточнением детализации этих различий с помощью критерия Тьюки. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и дискуссия

Полностью завершили участие в исследовании 135 (90,6%) женщин. За время исследования произошли 4

перелома костей, однако из-за малого количества наблюдений и срока лечения оценить эффект терапии на риск переломов не представляется возможным.

При оценке МПК в позвоночнике через год от начала наблюдения наилучшие результаты отмечены в основной группе (прирост составил $1,56 \pm 2,50\%$), в группе сравнения показатели составили $0,479 \pm 3,49\%$, в контрольной $-0,463 \pm 3,15\%$. Достоверная разница была получена лишь между показателями основной и контрольной групп ($p < 0,01$). В общем показателе бедренной кости результаты составили $0,617 \pm 2,60\%$, $-0,011 \pm 2,962\%$ и $0,142 \pm 2,412\%$ соответственно, разница была незначима.

При оценке уровня С-концевого телопептида через год достоверное снижение по сравнению с исходным уровнем отмечено в основной группе ($0,636 \pm 0,34$ нг/дл до $0,510 \pm 0,21$ нг/дл, $p < 0,05$) и группе сравнения ($0,688 \pm 0,28$ нг/дл до $0,473 \pm 0,18$ нг/дл, $p < 0,001$), в контрольной группе существенных изменений получено не было ($0,696 \pm 0,36$ нг/дл против $0,618 \pm 0,20$ нг/дл, $p > 0,05$). При оценке различий концентрации С-концевого телопептида между группами оказалось, что до исследования она существенно не различалась, а через 1 год в контрольной группе была достоверно выше, чем в группах, получавших активную терапию ($p < 0,05$). Различий между основной и группой сравнения не отмечено. Полученные данные подтверждают антирезорбтивный механизм действия препаратов

кальция и витамина D, связанный со снижением выработки паратиреоидного гормона и прямым влиянием витамина D на активность остеокластов.

Таким образом, в основной группе был выявлен наибольший прирост показателей МПК в позвоночнике, что можно объяснить более высокой биодоступностью кальция, поступающего с молочными продуктами благодаря содержанию в них лактозы, фосфопептидов и молочной кислоты, а также их кислой среде, которая улучшает растворимость и ионизацию солей кальция. Кроме того, всасывание цитрата кальция, включенного в функциональный продукт, менее зависит от состояния желудочной секреции и характеризуется большей биодоступностью, чем карбоната кальция.

Заключение

В результате проведенной научной работы на основе сывороточных белков коровьего молока был создан функциональный лечебно-профилактический молочный продукт с добавлением кальция и витамина D. В проведенном клиническом исследовании была показана его клиническая эффективность по снижению уровня костной резорбции и повышению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе, имеющих остеопению. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный функциональный продукт в качестве эффективного средства профилактики остеопороза.

Использованная литература:

1. Лесняк, О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 / О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. 2011. – №2. – С. 3-6.
2. Лесняк, О.М. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бордакова с соавт.; под ред. О. М. Лесняк – Москва : «ГЭОТАР-Медиа». – 2016. – С. 1-92.

Влияние полисахаридного комплекса пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*) на активность ABCB1-белка *in vitro*

Черных И.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Есенина А.С., Градинарь М.М., Кириченко Е.Е., Мыльников П.Ю.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Рязань, Россия

e-mail: ivchernykh88@mail.ru

*ABCB1-белок – мембранный белок-транспортёр, участвующий в фармакокинетике большого числа лекарственных веществ-субстратов, в том числе широкого спектра химиопрепаратов. Одна из причин неэффективности фармакотерапии онкологических заболеваний является гиперэкспрессия данного транспортёра на мембранах опухолевых клеток. При этом его фармакологическое ингибирование представляется перспективной целью для устранения подобного феномена. В ходе исследования выявлено ингибирующее влияние полисахаридного комплекса пижмы обыкновенной на функциональную активность ABCB1-белка *in vitro*.*

Ключевые слова: ABCB1-белок, онкологические заболевания, полисахаридный комплекс, пижма обыкновенная.

Введение

ABCB1-белок – это АТФ-зависимый мембранный белок-транспортёр, играющий ключевую роль в резистентности опухолевых клеток к химиотерапии. Обладая широкой субстратной специфичностью, данный белок-транспортёр осуществляет эффлюкс лекарственных веществ из клеток, делая их резистентными к проводимой фармакотерапии. Для увеличения эффективности лекарственного лечения онкологических заболеваний (повышения проникновения лекарственных веществ внутрь опухолевых клеток) возможно использовать ингибиторы ABCB1-белка.

Цель работы

– оценить влияние полисахаридного комплекса, выделенного из пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare*), на активность ABCB1-белка в опытах *in vitro*.

Методы исследования

Исследование выполнено на линии клеток аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2), гиперэкспрессирующих ABCB1-белок. Клетки линии Caco-2 культивировали при 37°C и 5%-м содержании CO₂ в Дульбекко модифицированной среде Игла (DMEM) с высоким содержанием глюкозы (4500 мг/л), содержащей L-глутамин (4 ммоль/л), 15% бычьей сыворотки и по 100 ЕД/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина соответственно. После достижения 70–90% конфлюентности клетки пересеивали на полупроницаемую мембрану лунок transwell-системы. В лунках transwell-системы клетки культивировали в течение 21 дня в той же питательной среде до достижения трансэпителиального сопротивления выше 500 Ом*см². Транспортные эксперименты выполнялись в лунке transwell-системы после замены питательной

среды на раствор Хэнкса, забуференный 15 мМ Хепес при pH 7,4 с содержанием 1% диметилсульфоксида.

Активность ABCB1-белка оценивали по транспорту его маркерного субстрата – фексофенадина в концентрации 150 мкмоль/л через полупроницаемую мембрану с клетками Caco-2, который анализировали по суммарному коэффициенту потока для данного вещества. Концентрации фексофенадина в транспортной среде определяли методом ВЭЖХ с УФ детектированием при длине волны 220 нм.

Полисахаридный комплекс пижмы обыкновенной экстрагировали 0,1 М раствором оксалата аммония на кипящей водяной бане 3 раза в течение 1,5 ч после предварительного удаления флавоноидных соединений, осаждали спиртом этиловым и очищали последовательным промыванием этанолом, ацетоном и эфиром и высушивали. Далее проводили гидролиз целевого вещества 0,1 М раствором серной кислоты в течение 3 ч до средней молярной массы 3,8 кДа. Стандартизацию проводили по количеству свободных карбоксильных групп и по содержанию восстанавливающих моносахаридов в пересчете на глюкозу.

В качестве препарата сравнения в транспортных экспериментах использовался классический ингибитор ABCB1-белка – верапамил (200 мкМ). Влияние тестируемого вещества на активность ABCB1-белка оценивали добавлением его в транспортную среду в концентрации 10 мкМ. В каждой серии выполняли по три повторения.

Полученные результаты обрабатывались в программе Statsoft Statistica 8.0. Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ, попарные сравнения выполняли с помощью критерия Ньюмена-Кейсла. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и дискуссия

Суммарный коэффициент потока в контрольной серии (в transwell-системе содержался только фексофенадин) составил 4,02.

Добавление в транспортную среду верапамила (препарат сравнения, классический ингибитор ABCB1-белка) приводило к снижению суммарного коэффициента потока на 41,0% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной серии, что свидетельствует об ингибировании белка-транспортёра.

Добавление в среду инкубации полисахарида в концентрации 10 мкМ приводило к снижению ко-

эффициента потока на 55,5% ($p < 0,05$), по сравнению со значениями контрольной серии. При этом достоверных различий между верапамилем и полисахаридом из пижмы обыкновенной по изучаемому показателю получено не было ($p > 0,05$).

Заключение

Полисахаридный комплекс, выделенный из пижмы обыкновенной, в опытах *in vitro* ингибирует функциональную активность ABCB1-белка, причем по выраженности эффекта он сопоставим с классическим ингибитором – верапамилем.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-315-00159 мол_а.

К вопросу моделирования движения пациента в экзоскелете по неровной поверхности

Яцун С.М.,

Курский государственный университет, Россия

e-mail: mbd155@mail.ru

Аннотация. В работе рассматривается проблема математического моделирования устойчивого движения пациентов с учетом взаимодействия стопы с опорой в ассистирующем техническом устройстве – экзоскелете при передвижении по неровной поверхности.

Ключевые слова: экзоскелет, вертикализация пациентов, моделирование, опорная поверхность.

Введение

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний и травматизма в современном, динамично развивающемся обществе является актуальным направлением и привлекает внимание многих специалистов. Наиболее частым последствием, приводящим к инвалидности, являются нарушения двигательных функций. В связи с этим важной представляется задача по созданию технических средств, помогающих больным осуществлять сложные виды движения, такие как вертикализация, приседание, ходьба [1]. В последние годы имеет место активная интеграция передовых медицинских технологий и современных технических средств, что открывает новые возможности для пациентов. Появление таких устройств как «экзоскелеты», позволяет существенно улучшить качество жизни больных, перенесших инсульт и пациентов со «спинальной патологией» и интенсифицировать процесс их адаптации к условиям реальной жизни.

Обзор литературы

На протяжении ряда лет в Японии, США, Южной Корее, Германии и России, ведутся работы по созданию технических устройств, ассистирующего типа, которые позволяют человеку осуществлять процесс вертикализации и передвигаться в пространстве без посторонней помощи [2].

Методы исследования

Поставленные задачи решаются с применением методов теоретической и прикладной механики, теории робототехнических систем, математического моделирования и систем управления.

Результаты

В ходе исследования было проведено математическое моделирование движения человека в экзоскелете по неровной поверхности с использованием

теоретических основ устойчивого движения в вертикальном положении. Для изучения этого процесса разработана математическая модель на основе пространственного кинематического подхода, описывающая движение звеньев экзоскелета. Были рассмотрены различные модели движения центра масс и стопы и разработана методика решения обратной задачи кинематики, позволяющая находить значения углов поворота звеньев экзоскелета по заданным внешним параметрам походки.

Далее, было предложено теоретическое обоснование устойчивой походки на основе синхронизации движения стопы и центра масс и разработаны алгоритмы управления движением с учетом распознавания неровностей и формулировки условий по выбору походки на основе технологий "интеллектуальной стопы".

Для верификации результатов теоретического исследования разработан прототип макета и проведено моделирование походки по неровной поверхности. Отклонение экспериментальных данных от значений, полученных в ходе математического моделирования, связано с погрешностью измерений и составляет в среднем 8-10%. Полученные результаты экспериментов подтверждают правильность предложенной математической модели, воспроизводящей динамику системы.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования был теоретически обоснован принцип движения экзоскелета, основанный на биомеханических возможностях человека и соответствующий фазам движения конечности. Это открывает совершенно новые возможности для создания робот-ассистирующих технических устройств, обеспечивающих уверенное и гарантированно устойчивое движение человека по пересеченной местности.

Список литературы:

1. Кузнецов А.Н., Даминов В.Д., Зимица Е.В. и др. Восстановление функции ходьбы у больных неврологического профиля с применением нового комбинированного метода двигательной реабилитации // Вести восстановительной медицины, №4, 2009.- С.165-169
2. Яцун С.Ф., Рукавицын А.Н. Разработка биоинженерного мехатронного модуля для экзоскелета нижних конечностей человека // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. Т.14. № 4-5. С. 1351-1354

Развитие биоаналогов в Российской Федерации

О.В. Афонькина, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко

1000 «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург, Россия

e-mail: Alena.Afonkina@geropharm.com

Аннотация. Целью данной работы являлось описание особенностей программ исследований воспроизведенных биологических препаратов (пептидов, полипептидов, белков) и динамики проведения клинических исследований данных препаратов на территории Российской Федерации.

За основу было взято изложение основных требований к представлению доказательной базы биоаналогичных препаратов, а также данные реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований биоаналогов отечественных препаратов в России за последние 7 лет.

В результате продемонстрирован комплексный подход к этапам регулирования и регистрации биосимиляров и анализ проведения клинических исследований данных препаратов в Российской Федерации.

Ключевые слова: биоаналоги, биосимиляры, клинические исследования.

Введение

В последние десятилетия наблюдается всплеск разработки и регистрации биологических и биотехнологических препаратов – препаратов, действующее вещество которых выделено из биологического источника или произведено биотехнологическими методами [6]. Вследствие применения таких лекарственных средств совершен прорыв в лечении ряда серьезных аутоиммунных, онкологических, орфанных заболеваний. При этом основной проблемой для пациентов и государства, которое зачастую выступает плательщиком, является высокая стоимость лечения биотехнологическими препаратами, что, в свою очередь, связано с высокой стоимостью их разработки и выведения на рынок. Однако, в связи с истечением сроков действия патентов блокбастеров биологических препаратов, таких, например, как Ремикейд® (инфликсимаб), Энбрел® (этанерцепт), Лантус® (инсулин гларгин), Мабтера® (ритуксимаб) и других получили развитие копии этих биологических препаратов – биоаналоги (биосимиляры).

Основными преимуществами биоаналогов являются более низкая стоимость, более низкая вариабельность серий препарата, более изученный профиль рисков эффективности и безопасности. Скорость выведения биоаналога также выше, что, в совокупности, дает возможность увеличивать обеспеченность больных высокоэффективными препаратами.

Для успешного выведения на рынок биоаналогов проводится комплекс испытаний, целью которого является доказательство их подобия (эквивалентности) оригинальному (референтному) препарату. Это позволяет экстраполировать профиль эффективности и безопасности с оригинального на биоаналог.

Все исследования проводятся поэтапно и в сравнении с референтным препаратом. Цель каждого из этапов таких сравнительных исследований – выявить отличия от оригинатора. Если на определенном этапе

существенно значимых различий не выявляется – препарат переходит на следующий уровень изучения [3].

На первом этапе необходимо доказать отсутствие различий физико-химических свойств биоаналога и оригинального препарата. Проводится изучение состава, физических свойств, первичной, вторичной и третичной структуры и т.д. После этого на втором этапе проводятся *In vitro* фармакодинамические исследования. Среди них – биологическая и метаболическая активность и т.д. На третьем этапе проводится изучение биосимиляров на человеке – клинические исследования. Цель КИ – доказать эффективность и безопасность применения биосимиляров у человека. Как правило, проводится 2 исследования: 1) изучение фармакологии (фармакокинетики и фармакодинамики) и 2) изучение эффективности и безопасности с прицелом на иммуногенность.

Интерес представляет вовлеченность отечественных фармкомпаний в исследования и выведение на рынок Российской Федерации биоаналогов. В связи с чем был проведен анализ клинических исследований биоаналогов отечественных препаратов в России за последние 7 лет.

Методы исследования

Статистические данные были получены на основе анализа выгрузки реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований [4]. Возможно, они содержат незначительные неточности, что связано с особенностями ведения реестра и объективными сложностями работы с ним. Однако, предполагается, что это не повлияло на полученную картину, отражающую тенденции развития клинических исследований биосимиляров в Российской Федерации в 2011–2018 гг. Литературный поиск осуществлялся в системе PubMed, а также с использованием информации о клинических исследованиях, выложенной в свободном доступе: Clinicaltrials.gov, государственный реестр лекарственных средств.

Результаты и обсуждение

В результате литературного поиска было установлено, что в России сейчас исследуются порядка 65 отечественных биосимиляров. Если брать и ММКИ, и локальные исследования иностранных спонсоров, то их, конечно, будет гораздо больше, но предметом нашего изучения были именно отечественные продукты.

25% всех исследований – это инсулины: гларгин (пять лекарственных препаратов), генно-инженерный инсулин человека (раствор, суспензия НПХ и микс) по два каждого (итого – шесть), аспарт (два), лизпро Р (два) и лизпро микс (один) – итого 16 новых инсулинов.

23% исследований биосимиляров – это моноклональные антитела: ритуксимаб (три лекарственных препарата), инфликсимаб (три), трастузумаб (два), бевацизумаб (два), остеопротегерин-IgG1 (Fc) (один), экулизумаб (один), адалимумаб (один), омализумаб (один).

15% – эритропоэтины. Проводились и проводятся исследования 10 препаратов этой группы.

14% – гепарины, всего девять препаратов.

На остальные приходится менее 23% (рисунок 1).



Рисунок 1 – Сравнение биосимиляров

Всего за последние семь лет 22 отечественные фармкомпании получили 102 разрешения на проведение клинических исследований 65 продуктов. В первом полугодии 2018 г. было получено семь разрешений.

Динамика количества выданных с 2011 г. разрешений свидетельствует о стабильном увеличении количества испытаний с небольшим проседанием в 2013 и 2014 гг., что, скорее всего, связано с большим количеством разрешений, выданных в 2012 г. (Рисунок 2).

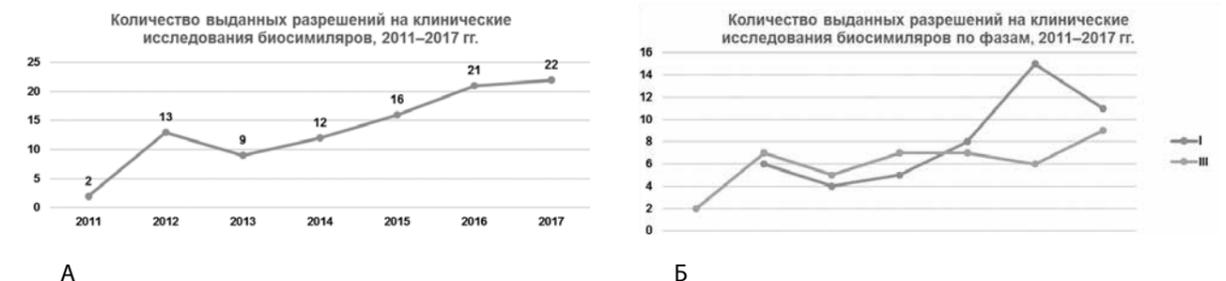


Рисунок 2 – Общее количество выданных разрешений на клинические исследования биоаналогов (А) с разрешениями по фазам (Б)

Заключение

Таким образом, в Российской Федерации наблюдается последовательное развитие клинических исследований биосимиляров. С одной стороны, это свидетельствует о потенциальном росте их количества наряду с ростом числа генериков. С другой – о накоплении отечественными фармкомпаниями и CRO опыта в проведении сложных ФК/ФД исследований и исследований эффективности/безопасности. Это дает

основание надеяться, что российский рынок клинических исследований может развиваться не только за счет зарубежных компаний, но и за счет отечественных. Это приведет к регистрации новых отечественных биосимиляров, которые по качеству не будут отличаться от западных аналогов в следствие гармонизации регуляторных требований с требованиями рынка Европейского Союза.

Литература

1. Heinemann L., Khatami H., McKinnon R., Home P. An overview of current regulatory requirements for approval of biosimilar insulins. *Diabetes Technol Ther.* 2015. Vol. 17. P. 510–526.
2. Davies M., Dahl D., Heise T., Kiljanski J., Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabet Med.* 2017 Vol. 34, N. 10, P. 1340–1353
3. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005.
4. Официальный сайт Росздравнадзора // www.grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx
5. Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru
6. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Federalnyi zakon Rossiiskoi Federacii ot 12 aprelya 2010 g. N 61-FZ «Ob obratshenii lekarstvennyh sredstv». (in Russian)].

Минеральный состав и микроморфология атеросклеротических бляшек коронарных артерий

Ильин М.В.^{1,2}, Зотов А.С.⁴, Староверов Ив.Н.², Пухов Д.Э.³, Васильев С.В.³, Рудый А.С.³

¹ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

³ ЯрГУ им П.Г. Демидова, Ярославский филиал ФТИАН РАН г. Ярославль, Россия

⁴ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия

e-mail: dekanat-2011@mail.ru

Целью исследования было изучение минерального состава и микроморфологии атеросклеротических бляшек коронарных артерий у 5 больных ИБС, направленных для проведения хирургической реваскуляризации миокарда. Минеральные отложения кальция и фосфора выявляли при помощи элементного картирования с использованием метода сканирующей электронной микроскопии. Исследования минерального состава отложенной атеросклеротической бляшки показывают, что наиболее часто выявляемой их кристаллической фазой является гидроксиапатит, возможно, имеющий замещения карбонатными, хлоридными, фторидными группами. Исходной стадией формирования массивных отложений гидроксиапатита являются скопления сферических микро- и наночастиц. Частицы гидроксиапатита схожей морфологии образуются в плазме при ми-нерализации, контролируемой белками плазмы крови.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, минеральный состав.

Введение

В настоящее время атеросклеротическая кальцификация представляется сложным многоуровневым процессом. В регулировании отложения фосфатов кальция участвуют до 30 промоторов и ингибиторов белковой или неорганической природы, мембранно-везикулярные структуры, ряд фенотипически измененных клеток, способствующих минерализации атеросклеротической бляшки. Результаты исследований свидетельствуют о диагностической и прогностической значимости изучения процесса кальциноза коронарных артерий, открывая перспективу создания новых препаратов для лечения атеросклероза (Efstratiadis G. et al, 2007; Miller C.A., 2007; Serrano C.V. et al, 2011).

Методы исследования

В исследование включены пять больных ИБС, которым выполнена операция шунтирования коронарных артерий в сочетании с эндартерэктомией. Минеральный состав, микроморфология и локализация атеросклеротических бляшек, удаленных из коронарных артерий, изучались с использованием метода сканирующей электронной микроскопии. Данные микрорентгеноспектрального анализа были получены с помощью энергодисперсионного дрейфового детектора Apollo-X (Ametek Inc., США) при ускоряющем напряжении электронного пучка 25 кВ. Дифрактограммы получены на рентгеновском дифрактометре ARL X'TRA (Thermo Scientific, Швейцария). При идентификации соединений использовалась база данных PDF-2 Международного центра дифракционных данных ICDD (International Centre for Diffraction Data).

Результаты и дискуссия

По результатам проведенных исследований можно утверждать, что исходной стадией формирования массивных отложений гидроксиапатита являются скопления сферических микро- и наночастиц. Частицы гидроксиапатита схожей морфологии, которые еще недавно некоторыми исследователями рассматривались в качестве так называемых «нанобактерий», образуются в плазме при ми-нерализации, контролируемой белками плазмы крови. Минимальный размер таких частиц составляет менее 40 нм, размерное распределение симметричное, близкое к нормальному, что типично для образования минеральных частиц при кристаллизации в гомогенной среде.

Размер сферических частиц гидроксиапатита, образующихся в толще атеросклеротической бляшки хорошо описывается функцией логарифмически нормального распределения. Интерпретируя логарифмически нормальный закон в применении к нашим объектам, можно судить о том, что формирование частиц является процессом направленным, подверженным влиянию большого количества случайно меняющихся факторов. Например, изменение концентрации кальция, фосфора, активности ингибиторов или промоторов кальцификации. При этом эффект от влияния факторов зависит от уже достигнутого размера частицы.

В настоящее время многими исследователями предполагается ведущая роль в формировании костной ткани и инициации минерализации мягких тканей отводится матричным и клеточным мембранным везикулам, образующимся клетками в процессе остеогенеза или при апоптозе. Размер везикул в целом соответствует минимальным размерам кальцийсодержащих

частиц в участках фиброза и некроза. Наблюдаемые распределения частиц по размерам не исключают механизм везикулярного активного синтеза гидроксипатита, который замедляется и прекращается при достижении везикулами (частицами) определенного размера. Напротив, краевой участок минерализующегося тромба сложен кальций-содержащими наночастицами, диаметр которых от 50 нм и более описывается нормальным законом распределения. Это позволяет предполагать, что синтез гидроксипатита - обычный физико-химический процесс кристаллизации.

Характерно, что признаков минерализации не обнаруживается в областях, где происходит отложение жиров даже при сильном развитии фиброзных утолщений. Не происходит образования кальцификатов в зонах с клеточной активностью в виде пролифериру-

ющих гладко-мышечных клеток, скоплений пенистых клеток на поверхности покрышки, внедряющихся в атеросклеротическую бляшку клеток воспалительной реакции, а также в очагах некрозов с накоплением макрофагов под покрышкой атеросклеротической бляшки.

Заключение

Таким образом, гидроксипатит является единственной кристаллизованной фазой кальцификатов, Начальной стадией петрификации являются скопления микро- и наночастиц гидроксипатита, при этом механизмы их формирования в толще атеросклеротической бляшки и на поверхности при тромбогенезе различны. Кальцификаты различных зон атеросклеротической бляшки имеют собственные характерные морфологические и композиционные особенности.

Список литературы

1. Efstratiadis G., Koskinas K., Pagourelis E. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder?// Hormones. 2007; 6(2):120-11.
2. Miller C.A. Phosphate binders for treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: Advisory Committee Meeting of the cardiovascular and renal drugs division of the US food and drug administration. Briefing document. 2007. 14p.
3. Serrano C.V., Oranges M., Brunaldi V. Skeletonized coronary arteries. pathophysiological and clinical aspects of vascular calcification// Vascular Health and Risk Management. 2011; 7:143-9.

Хирургический шовный материал с противовоспалительным и антибактериальным покрытием

Староверов И.Н.^{1,2}, Ильин М.В.^{1,2}, Зотов А.С.⁴, Орлов В.Ю.³, Русаков А.И.³, Староверов Ив.Н.²

¹ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

³ ЯрГУ им П.Г. Демидова, г. Ярославль, Россия

⁴ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия

e-mail: dekanat-2011@mail.ru

Surgical sutural material with anti-inflammatory and antibacterial coating

Ilyin M.V.^{1,2}, Staroverov I.N.^{1,2}, Zotov A.S.⁴, Orlov V.Y.³, Rusakov A.I.³, Staroverov Iv.N.²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

³ P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia

⁴ Federal Scientific Clinical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Целью данной работы являлось создание шовного медицинского материала, модифицированного веществами с антибактериальным и противовоспалительным свойствами, имеющего основой хирургическую нить и обладающего пролонгированным селективным действием активной субстанции на локальные области хирургического вмешательства. Особым требованием к шовным материалам указанной области применения являлось сохранение структуры свойств базовой нити после модификации и устойчивость к стерилизации. Техническим результатом стала разработка способа получения шовного материала, имеющего пролонгированное селективное действие активной субстанции на локальные области хирургического вмешательства.

Ключевые слова: шовный материал, модификация, покрытие

Введение

Поверхностная модификация хирургических нитей открывает перспективу создания принципиально новых шовных материалов, которые могут быть использованы для сопоставления и/или лигирования мягких тканей во всех областях хирургии. Инновационный медицинский шовный материал должен быть устойчивым, сохранять свои физические свойства при стерилизации и обеспечивать длительное терапевтическое действие (Жуковский В.А., 2008). От качества, химического состава и структуры материала зависит реакция тканей на имплантацию и, в конечном итоге, отдаленные результаты операции (Акентьева Т.Н., 2014; Bekele T. et al., 2015).

Методы исследования

В качестве основы хирургического шовного материала с антибактериальным действием использова-

ли нить из полиглактида («Викрил», "Vicryl", Jonson & Jonson Family of Companies, USA). Шовный материал помещали в водный раствор ципрофлоксацина («Ципринол», "Ciprinol", Krka, d.d., Slovenia). Оценку антимикробной активности шовного материала с покрытием антибиотиком осуществляли путем посева на плотной питательной среде и сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов, образующихся при испытании исследуемой хирургической нити.

Базой модифицируемого шовного материала с противовоспалительной активностью являлась полипропиленовая нить «Пролен» 8/0 (Prolene, Ethicon, Johnson & Johnson Family of Companies, USA). Проводили активацию поверхности полипропиленовой нити. Изучение морфологических изменений в тканях при использовании шовного материала 8/0 с обработкой диклофенаком натрия было выполнено на 14 крысах в условиях экспериментальной операционной.

Результаты и дискуссия

При проведении исследования антимикробных свойств хирургического шовного материала с покрытием ципрофлоксацином установлена задержка роста микроорганизмов *S. aureus* и *K. pneumoniae*. Зоны задержки роста других микроорганизмов, в том числе *S. epidermidis*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, не выявлены. Экспериментальным путем была произведена оценка эффективности методов стерилизации, применяемых в хирургической практике, изучено влияние методов стерилизации на физические и химические свойства шовного материала, а также исследовано состояние наносимого покрытия после проведения стерилизации шовного материала. Установлено, что наиболее эффективным методом стерилизации модифицированного шовного материала с покрытием веществом, обладающим противовоспалительным действием, является способ низкотемпературной газовой стерилизации оксидом этилена. В результате стерилизационной обработки сохраняются физико-химические свойства шовного материала, а также концентрация и биологическая активность нанесенного покрытия.

Использование нестероидного противовоспалительного препарата группы производных фенилуксусной кислоты обеспечивает локальное противовоспалительное действие, обусловленное предупреждением повреждения клеточных структур в связи с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, уменьшением

образования аденозинтрифосфорной кислоты и торможением агрегации нейтрофилов вследствие нарушения секреции медиаторов воспаления. Диклофенак натрия индифферентен по отношению к процессам метаболизма в тканях и не вызывает деградации глюкозаминогликанов и коллагена.

Морфологическое исследование выявило наличие более выраженной эпителизации раневого дефекта, длительное сохранение соединительнотканых клеев, сопровождающих процесс репарации, и полную регенерацию с минимальным развитием волокнистых структур при использовании шовного материала с покрытием, обладающим противовоспалительным действием, подтверждающее его видимые преимущества.

Заключение

Разработан рассасывающийся хирургический шовный материал на основе полилактида, содержащий нанесенный ципрофлоксацин, устойчивый в условиях низкотемпературной газовой стерилизации оксидом этилена и оказывающий пролонгированное селективное антибактериальное действие.

Пролонгированное селективное воздействие диклофенака натрия на локальные области хирургического вмешательства обеспечивает уменьшение выраженности воспалительного процесса, усиление процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Устойчивость основы и нанесенной субстанции в условиях перекисно-плазменной стерилизации позволяет применять его в хирургической практике.

Список литературы

1. Акентьева Т.Н., Кудрявцева Ю.А. Аспекты выбора и модификации хирургического шовного материала // Медицина в Кузбассе. 2014, 13, 2: 3-7. Akent'eva T.N., Kudrjavceva Ju.A. Aspekty vybora i modifikacii hirurgicheskogo shovnogo materiala // Medicina v Kuzbasse. 2014, 13, 2: 3-7 [In Russian]
2. Жуковский В.А. Проблемы и перспективы разработки производства хирургических шовных материалов // Химические волокна. 2008; 3: 31-38. Zhukovskij V.A. Problemy i perspektivy razrabotki proizvodstva hirurgicheskikh shovnyh materialov // Himicheskie volokna. 2008; 3: 31-38 [In Russian]
3. Bekele T., Bhokre F.P., Tesfaye A. et al. Tissue reactivity and suture handling characteristics of "jimat" against silk and chromic gut in cat thigh muscle: A comparative study // Vet World. 2015; 8(8): 958-969.

Гибридная операционная – требование современной медицины сегодня

А.Н. Лищук*, Д.В. Иванов**

*ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ», пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская обл., 143421, Россия

**ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru

Аннотация: Возможности гибридной операционной как современной инновационной технологии медицины позволяет проводить диагностику и лечения при оперативном вмешательстве с максимальной эффективностью и минимальной травматичностью, что позволяет уменьшить сроки нахождения пациентов, повысить экономическую эффективность учреждения.

Ключевые слова: гибридная операционная

Существуют пациенты, которым из-за преклонного возраста или ряда сопутствующих болезней противопоказаны сложные открытые операции. И сегодня единственный шанс для таких больных – новая клиническая дисциплина в интервенционной кардиохирургии, где благодаря гибридным технологиям сливаются воедино два направления – открытая хирургия и малоинвазивная интервенционная радиология [3]. Для практического применения гибридных технологий необходима современная навигация в операционной: сочетание различных видов диагностики, совмещение в одной программе трехмерного УЗ-изображения, мультиспиральной КТ, МРТ и ангиографии [4].

Гибридная операционная, это полностью оснащенный операционный блок и одновременно современная кардиологическая катетеризационная лаборатория. В одной операционной взаимодействуют кардиохирурги и интервенционные кардиологи. Гибридный метод – это инновационный подход к лечению сложных двух или трехкомпонентных поражений сердца и сосудов. Это совмещение кардиохирургической и рентгенэндоваскулярной операционных в одном блоке, а также аритмологическая навигационная лаборатория. Важно подчеркнуть, что гибридная операционная это не просто набор медицинских аппаратов, а компоновка операционного зала необходимым оборудованием для максимально быстрой трансформации под поставленные цели, для решения проблем пациента [1]. Создание и функционирование гибридной операционной имеет не только медико-социальную составляющую, но и экономическую, позволяющую увеличить рентабельность любого медицинского учреждения [2].

Этот комплекс, объединяет этапы лечения и диагностики, одновременно в течение одной госпитализации. Операции по закрытой методике (эндоваскулярной) и операции на открытом сердце или другом

оргane выполняется в одной гибридной операционной после чего больной сразу с операционного стола поставляется в рядом расположенную реанимационную палату.

Преимущества гибридной операционной:

- возможность проведения минимально инвазивной хирургии;
- высокоточная хирургия с контрольной визуализацией в режиме реального времени;
- снижение риска интра- и послеоперационных осложнений;
- полное представление об особенностях анатомии пациента во время оперативного вмешательства;
- за счёт использования системы перемещения пациента, значительно снижается риск развития возможных осложнений и облегчается работа персонала;
- пациент получает наилучшую возможную помощь;
- в отличие от помещения для проведения ангиографии, гибридная операционная может использоваться также для проведения других оперативных вмешательств (как традиционная операционная);
- снижение времени проведения оперативного вмешательства.

Всё вышеперечисленное позволяет получить следующие преимущества:

1. Сократить время пребывания больного в госпитале в 5 раз;
2. Уменьшить срок реабилитации;
3. Ускорить раннее возвращение к активной деятельности и социальную адаптацию после лечения;
4. Повысить качество жизни пациента;
5. Снизить затраты на лечение 1-го больного исключая последующие этапы госпитализации;
6. Увеличить объем оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Сейчас гибридные операционные стали привычны в сердечно-сосудистой хирургии. Но в ближайшем будущем, такие операционные станут привычны во многих клинических областях.

Будущее медицины становится явью.

Литература

1. Есион Г.А., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Карпенко И.Г., Иванов Д.В. Новый методологический подход для ведения геронтологических больных с поражением аортального клапана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-11.pdf> (дата обращения: 23.10.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16268.
2. Есипов А.В., Алехнович А.В., Фролкин М.Н. 3-й Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого: опыт, высокие технологии, инновации (к 50-летию со дня образования) // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 6. – С. 4–9.
3. de Ruyter Q.M., Gijssberts C.M., Hazenberg C.E., Moll F.L., van Herwaarden J.A. Radiation Awareness for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair in the Hybrid Operating Room. An Instant Patient Risk Chart for Daily Practice // J Endovasc Ther. 2017 Jun;24(3):425-434. doi: 10.1177/1526602817697188. Epub 2017 Apr 10.
4. Rizvi A., Han D., Danad I., O Hartaigh B. et al. Diagnostic Performance of Hybrid Cardiac Imaging Methods for Assessment of Obstructive Coronary Artery Disease Compared With Stand-Alone Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis // JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Apr;11(4):589-599. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.05.020. Epub 2017 Aug 16.

Подходы к тестированию веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера гликопротеина-P

Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Рязань, Россия

e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Аннотация. Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, играющий важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ его субстратов. В докладе будут представлены основные подходы к тестированию веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам данного белка-транспортера и результаты исследования оригинальных отечественных препаратов – мексидола, ноопепта и афобазола.

Ключевые слова: гликопротеин-P, мексидол, ноопепт, афобазол.

Введение

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, участвующий в транспорте из клетки липофильных эндогенных и экзогенных субстратов. Pgp локализуется в эпителии кишечника, печени, почек и эндотелиальных клетках гистогематических барьеров, поэтому считается, что он играет ключевую роль в процессах всасывания, распределения и выведения многих лекарственных веществ, являющихся его субстратами. Учитывая широкую субстратную специфичность Pgp и его важную роль в фармакокинетике, FDA и EMA рекомендуют все новые лекарственные препараты тестировать на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам данного белка-транспортера [2].

Методы исследования

Первоначально исследования проводят *in vitro*. В качестве тест-системы используют линию клеток Caco-2 или другие клеточные линии, гиперэкспрессирующие Pgp. Клетки высеивают на полупроницаемую мембрану transwell-plates. При тестировании веществ на принадлежность к субстратам Pgp оценивается их транспорт, опосредованный Pgp, через полупроницаемую мембрану и влияние на данный процесс известного ингибитора (верапамил, кетоконазол). При изучении принадлежности веществ к ингибиторам/индукторам Pgp тестируют их влияние на транспорт известных субстратов (фексофенадин, дигоксин), опосредованный Pgp, через полупроницаемую мембрану.

Если в опытах *in vitro* устанавливают, что новый лекарственный препарат является субстратом или ингибитором Pgp, то в дальнейшем проводят опыты *in vivo*.

При оценке принадлежности вещества к субстратам Pgp *in vivo* оценивается изменение его фармакокинетики при совместном введении с индуктором и ингибитором белка-транспортера. Для оценки принадлежности веществ к ингибиторам/индукторам Pgp

оценивают фармакокинетику маркерного (не подвергается метаболизму, выводится преимущественно Pgp) субстрата белка-транспортера на фоне введения изучаемого вещества.

В наших исследованиях *in vivo* в качестве тест-системы используются кролики-самцы породы Шиншилла, в роли маркерного субстрата Pgp – фексофенадин (доза 66,7 мг/кг массы), индуктора Pgp – рифампицин (доза 20 мг/кг массы два раза в день), ингибитора Pgp – верапамил (20 мг/кг массы три раза в день).

Данным методом *in vivo* мы протестировали оригинальные отечественные препараты – мексидол, ноопепт и афобазол [1, 3].

Результаты и дискуссия

Установлено, что мексидол, афобазол и ноопепт не являются субстратами Pgp, т.к. их фармакокинетика не изменяется на фоне введения верапамила и рифампицина. Введение ноопепта (*per os* 10 мг/кг 3 раза в день 14 дней) не влияло на фармакокинетику фексофенадина, что свидетельствует о том, что ноопепт не влияет на активность Pgp. Введение мексидола (*per os* 50 мг/кг 3 раза в день 10 дней) вызывало увеличение *Stax* фексофенадина на 47,0%, AUC₀₋₂₄ на 86,5% ($p < 0,05$), что характеризует мексидол как ингибитор Pgp. Введение афобазола (*per os* 3,8 мг/кг 3 раза в день 14 дней) сопровождалось повышением AUC₀₋₂₄ фексофенадина – на 105,1% и снижением его общего клиренса на 56,8% ($p < 0,05$), что свидетельствует об ингибировании Pgp.

Заключение

Таким образом, в ходе наших исследований установлено, что мексидол, ноопепт и афобазол не являются субстратами гликопротеина-P, ноопепт не влияет на активность данного белка-транспортера, а мексидол и афобазол являются его ингибиторами.

Список литературы

1. Якушева Е.Н. Влияние афобазола на функциональную активность и экспрессию гликопротеина-Р в эксперименте / Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.В. Шулькин, М.В. Гацанога // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т.80, №9. – С.69–72.
2. Якушева Е.Н. Оценка принадлежности лекарственных препаратов к ингибиторам и индукторам белка-транспортера гликопротеина-Р в эксперименте *in vivo* / Е.Н. Якушева, Д.А. Сычев, А.В. Шулькин, И.В. Черных, М.В. Гацанога // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т.81, №1. – С.17–23.
3. Якушева Е.Н. Оценка принадлежности мексидола к субстратам, ингибиторам или индукторам гликопротеина-Р / Е.Н. Якушева, А.В. Шулькин, И.В. Черных // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т.78, №5. – С.19–23.

Влияние экстракта Астрагала лисьего на показатели лейкоцитарной формулы крови крыс в условиях ожоговой травмы

Ажикова А.К., Пустохайлов И.В.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. 8-909-372-17-66; e-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Аннотация. Данное исследование посвящено оценке изменений лейкоцитарной формулы крови лабораторных животных в условиях ожоговой травмы, которым в качестве средства коррекции применяли экстракт Астрагала лисьего. В результате проведенного эксперимента было установлено, что под воздействием термического ожога наблюдаются изменения в соотношении различных форм лейкоцитов. Применение наружного средства на основе водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) способствовало коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: лейкоцитарная формула, термическая ожоговая травма, лейкопоз, экстракт Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.).

Введение

На сегодняшний день сложным видом травматизма остаются термические ожоговые повреждения кожи, что связано с тяжелыми последствиями развития клеточных и тканевых нарушений. В патогенезе местных послеожоговых проявлений и системных сдвигов участвуют многочисленные биологически активные вещества, к которым относят: активированные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, продукты распада органических кислот, медиаторов воспаления, факторы свертывающей системы крови и др. [4].

Ожоговая термическая травма, как разновидность моделей эмоционально-болевого стрессового воздействия, вызывает структурно-функциональные изменения различных систем организма, в частности – иммунной. Среди средств коррекции иммунодепрессивных состояний организма известно растение семейства Бобовые (Fabaceae) – Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd), обладающий уникальным химическим составом, который и определяет проявление иммуномодулирующей, нейрорегуляторной, психокорректирующей активности [1, 6, 7]. Вместе с тем, отсутствуют сведения об лейкопознормализующем действии водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего в условиях ожоговой травмы. Данные лейкоцитарной формулы, общее число лейкоцитов служат значимыми показателями, характеризующими степень иммунореактивности организма, а также выраженности стрессогенного воздействия на организм человека и животных [2]. В связи с вышеизложенным, научный интерес представляет изучение лейкоцитарной формулы в условиях ожоговой травмы на фоне аппликаций наружного средства на основе водно-спир-

тового экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) [1].

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение показателей лейкоцитарной формулы крови крыс в условиях ожоговой травмы на фоне применения наружного средства на основе водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились белые беспородные крысы-самцы 7-8 месячного возраста средней массой тела 220 ± 10 г. Перед постановкой эксперимента животные находились в карантинном режиме 14 дней. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» [5]. Животные были разделены на три группы (n=10): 1-я – интактные животные; 2-я – животные, подвергшиеся ожоговому воздействию; 3-я – крысы, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие накожные аппликации наружного средства на основе Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.).

Ожоговый стресс моделировали у всех подопытных групп в межлопаточной области спины под эфирным наркозом. На заранее выбритый участок спины накладывали медный предмет диаметром 1,5 см, нагретый в кипящей воде до 100°C , с экспозицией 5 с. У животных 2-ой группы заживление раневой поверхности проходило естественным путем. Особи 3-ей группы получали накожные аппликации средства на основе водно-спиртового экстракта травы Астрага-

ла лисьего на ожоговую поверхность ежедневно, двукратно. Животных выводили из эксперимента на 10-е сутки после ожогового воздействия.

Функциональную активность иммунной системы организма крыс изучали на основании стандартных методик определения общего количества и процентного соотношения отдельных форм лейкоцитов. Общее количество лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева при разведении 3%-ной уксусной кислоты и метиленового синего. Для подсчета лейкоцитарной формулы крови производили окрашивание мазков периферической крови раствором азур-эозин по Романовскому-Гимза. Под иммерсионной микроскопией монокулярного микроскопа Биомед-2 подсчитывали количество разных видов лейкоцитов: нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных), эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, BIostat 2008 Professional 5.8.4.3. с определением критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [3].

Результаты исследования

В ходе исследования установлено, что в условиях ожогового воздействия у крыс наблюдались изменения общего числа лейкоцитов. Общее число лейкоцитов указывает на степень адаптивных возможностей и меру готовности организма к защите от неблагоприятных воздействий. На 10 сутки эксперимента у крыс, подвергшихся термическому ожогу кожи в межлопаточной области спины, количество белых клеток крови увеличилось на 40%, по сравнению с контрольными показателями. Применение наружного средства

на основе водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего способствовало нормализации указанных значений лейкоцитов в периферической крови крыс.

На фоне термического воздействия также изменялось соотношение лимфоцитов и нейтрофилов: увеличивалось содержание лимфоцитов и палочкоядерных форм нейтрофилов (55% и 35% соответственно). Повышенное содержание палочкоядерных форм лейкоцитов указывало на реактивную активацию гранулоцитопоза, что определяло гипорегенеративный ядерный сдвиг нейтрофильных гранулоцитов влево. Кроме того, в условиях ожогового повреждения у крыс отмечалось снижение общего числа сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов. Аппликации наружного средства на основе водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего нормализовали данные значения.

Заключение

В результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что водно-спиртовой экстракт травы Астрагала лисьего, применяемый в качестве действующего вещества в составе наружного средства в коррекции ожогового повреждения кожи, обладает лейкопозэстимулирующей и иммуномодулирующей активностью. Сравнительная динамика общего числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы крови у опытных и контрольных крыс позволяет считать водно-спиртовой экстракт травы Астрагала лисьего перспективным действующим иммунокорректирующим фитокомпонентом при разработке и производстве различных мягких лекарственных форм для наружного применения.

Список литературы

1. Ажикова, А.К. Изучение регенерирующего действия наружного средства на основе экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd) / А.К. Ажикова, А.А. Цибизова, Б.В. Фельдман, И.В. Пустохайлов, М.А. Самокруева // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 65-73.
2. Ломтева, Н.А. Влияние экстрактов лотоса орехоносного на показатели лейкоцитарной формулы и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови лабораторных животных / Ломтева Н.А., Кондратенко Е.И., Бони А.А., Самокруева М.А. // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 59-63.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц // — М.: Практика, 1999. - 459 с.
4. Парамонов, Б.А. Ожог: Руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О.Порембский, В.Г. Яблонский // — СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики».
6. Самокруева, М.А. Влияние экстракта травы Астрагала лисьего на показатели лейкоцитарной формулы в условиях информационного стресса / М.А. Самокруева, А.Л. Ясенявская, М.У. Сергалиева, А.А. Киселева, В.Г. Чабанова // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины Материалы II Международной конференции Прикаспийских государств. – 2017. – С. 150-152.
7. Самокруева, М.А. Изучение психомодулирующих свойств экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd) в условиях информационного стресса / М.А. Самокруева, М.У. Сергалиева // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 255-268.

Иммунотропные свойства нового производного хиназолина с гуанидиновым компонентом в условиях иммуносупрессии

Борисов А.В.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Российская Федерация

e-mail: borissow1978@rambler.ru

В экспериментах на беспородных мышах изучены иммунотропные свойства нового производного хиназолина с гуанидиновым компонентом (под лабораторным шифром «ВМА-13-15») на фоне циклофосфамидной иммуносупрессии. Установлено, что соединение при пероральном введении в дозе 9 мг/кг в течение 3 дней после моделирования иммуносупрессии проявляет стимулирующие свойства в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, о чем свидетельствует увеличение индекса реакции и титра антител, что определяет актуальность проведения дальнейших углубленных исследований соединения «ВМА-13-15».

Ключевые слова: производные хиназолина, иммунотропные свойства, реакция гиперчувствительности замедленного типа, реакция пассивной гемагглютинации

Проблема нарушений иммунной системы на сегодняшний день занимает одно из лидирующих положений в патогенезе многих заболеваний [1, 2]. Следует отметить, что патология иммунной системы является ключевым звеном в патогенезе как инфекционных, так и соматических заболеваний, в связи с чем актуальной проблемой остается поиск новых эффективных иммунокорректирующих средств [3]. Одним из направлений поиска новых средств коррекции нарушений иммунной системы, развивающихся на фоне иммунной недостаточности, является синтез и изучение производных пиримидина, в том числе и синтезированных производных хиназолина [4, 5]. Целью работы явилось изучение иммунокорректирующих свойств нового производного хиназолина с гуанидиновым компонентом N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидин под лабораторным шифром «ВМА-13-15», на модели медикаментозной иммуносупрессии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены в два этапа на 54 белых нелинейных мышах – самцах, 3–4 мес. возраста. Животные были разделены на группы (n=9): контроль 1 (позитивный) - животные, получавшие перорально дистиллированную воду; контроль 2 (негативный) – мыши с иммуносупрессией (смоделированной однократным внутривентральным введением циклофосфамида в дозе 200 мг/кг), получавшие перорально дистиллированную воду и опытные животные, которые на фоне введения циклофосфамида получали изучаемое соединение «ВМА-13-15»

(в дозе 9 мг/кг, перорально, в течение 3-х дней, после введения циклофосфамида). Иммунотропные свойства соединения «ВМА-13-15» оценивали по результатам реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции и реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител [6]. Результаты были обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Экспериментальную работу проводили в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [7].

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента установлено, что введение циклофосфамида вызывало снижение титра антител в РПГА на 51 % и индекса реакции в РГЗТ, более чем в 5 раз у животных в контрольной группе 2 (p < 0,05) относительно животных контрольной группы 1. После введения соединения «ВМА-13-15» в опытной группе наблюдали статистически достоверное увеличение титра антител в РПГА на более чем 20% (p < 0,05) и индекса реакции в РГЗТ более чем в 3 раза (p < 0,05) относительно контрольной группы 2. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что исследуемая субстанция под лабораторным шифром «ВМА-13-15» в условиях медикаментозной иммуносупрессии оказывает иммунокорректирующее действие на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, устраняя явления иммунодефицита.

Список литературы

1. Сепиашвили, Р. И. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) / Р. И. Сепиашвили, Н. М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 127–137.
2. Самотруева М.А., Овчарова А.Н., Тюренков И.Н. Иммунокорригирующие свойства фенибуты // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15. – № 3. – С. 168-169.
3. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов // Астраханский медицинский журнал. – 2015; 1: 12-29 с.
4. Цибизова А.А., Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Озеров А.А., Глухова Е.Г. Оценка иммуностропных свойств нового производного пиримидина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013; 11: 71-72.
5. Цибизова А.А., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Глухова Е.Г. Изучение иммуностропного действия нового производного пиримидина в аспекте «доза-эффект» // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015; 46-47: 86-93
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012 – 944 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

Снижение функциональной активности гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере на фоне введения мексидола

Градинарь М.М., Черных И.В., Шулькин А.В., Есенина А.С., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н.
Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Рязань, Россия
e-mail: masha.gradinar1995@mail.ru

Аннотация. Гликопротеин-Р – мембранный белок-транспортёр, препятствующий проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) лекарственных веществ-субстратов, в том числе ряда нейропротекторных препаратов. Показано возрастание его активности на фоне ишемии головного мозга, что может являться причиной неэффективности нейропротекторной терапии. В работе описан способ оценки функциональной активности транспортёра в ГЭБ, а также выявлено ингибирующее влияние нейропротекторного препарата мексидол на данный показатель.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, гематоэнцефалический барьер, мексидол, верапамил, рифампицин.

Введение

Гликопротеин-Р (Рgp) – АТФ-зависимый белок-транспортёр, локализованный в ГЭБ и препятствующий проникновению эндогенных и экзогенных веществ в ткань головного мозга [1]. Активность Рgp возрастает на фоне гипоксической и циркуляторной гипоксии. В связи с тем, что ряд нейропротекторов являются субстратами данного транспортёра (нимодипин), их клиническая неэффективность может быть следствием их недостаточного проникновения через ГЭБ из-за эффлюкса Рgp, активность которого повышена при ишемических повреждениях головного мозга [2].

Цель работы –

изучить влияние мексидола на активность Рgp в ГЭБ крыс.

Методы исследования

Работа выполнена на 120 крысах-самцах вистар массой 220–300 г, разделенных на 4 группы (n=30 в каждой). Активность Рgp в ГЭБ оценивали по проникновению фексофенадина – маркерного субстрата транспортёра в ткань мозга. 1-й группе (контроль) в/в вводили фексофенадин (10 мг/кг); 2-й группе – в течение 14 дней вводили рифампицин (индуктор Рgp) per os (20 мг/кг) дважды в день, затем на 15-й день – фексофенадин в аналогичной дозе; 3-й группе за 30 мин до введения фексофенадина в/в вводили ингибитор Рgp – верапамил (1,65 мг/кг); 4-й группе за 30 мин до фексофенадина однократно в/в вводили мексидол (50 мг/кг). Крыс выводили из эксперимента через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин после введения маркерного субстрата Рgp (n=5 на каждую временную точку). Затем оценивали концентрацию фексофенадина методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием в плаз-

ме крови и лобной доле больших полушарий мозга. Суммарное количество фексофенадина в обеих тканях оценивали по площади под кривой концентрация фексофенадина – время (AUC0-t(плазма) или AUC0-t(мозг)).

Результаты и дискуссия

Концентрация фексофенадина в плазме крови крыс через 5 мин после его введения составила 16,6 мкг/мл, затем снижалась до 1,0 мкг/мл к 60 мин. Введение рифампицина и верапамила не влияло на системную фармакокинетику маркерного субстрата транспортёра, что, вероятно, связано с их большим влиянием на Рgp слизистой кишечника. Введение мексидола вызывало повышение AUC0-t(плазма) фексофенадина на 81,2% (p<0,05).

Концентрация фексофенадина в коре головного мозга через 5 мин у животных 1-й группы составила 264,0 нг/г, достигала максимума (344,8 нг/г) через 15 мин и снижалась к 60 мин до 172,2 нг/г. Рифампицин приводил к снижению концентрации фексофенадина в мозге через 15 мин на 49,5%, через 30 мин – на 79,6% по сравнению с контролем. Верапамил не оказал влияния на концентрацию фексофенадина в коре мозга, что, скорее всего, связано со снижением АД на фоне его введения. Мексидол повышал концентрацию фексофенадина в мозге через 45 мин на 109,4% по сравнению с первой группой. Введение рифампицина приводило к снижению AUC0-t(мозг) фексофенадина на 39,6%, применение мексидола увеличивало данный показатель на 125,0% по сравнению с контролем.

Заключение

Внутривенное однократное введение мексидола крысам вистар в дозе 50 мг/кг снижает активность Рgp в ГЭБ.

Список литературы

1. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Черных И.В., Виноградов И.Ю. Экспрессия гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере и ее взаимосвязь с редокс-статусом при ишемии и ишемии-реперфузии головного мозга // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т.102, №3. – С. 287-296.
2. Cen J. Alteration in P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the early period of MCAO in rats [Text] / J. Cen, L. Liu, M.S. Li, L. He, L.J. Wang, Y.Q. Liu, M. Liu, B.S. Ji // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2013. – V.65. – P.665–672.

Роль прогестерона в регуляции функционирования белка-транспортера гликопротеина-P

Есенина А.С., Градинарь М.М., Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Рязань, Россия

e-mail: esenina.anna96@yandex.ru

Аннотация. Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, играющий важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ его субстратов. Функциональная активность Pgp модулируется под влиянием различных факторов и веществ, в том числе гормональных препаратов. В настоящем исследовании показано, что введение кроликам породы шиншилла после овариоэктомии прогестерона *per os* в дозах 2 и 15 мг/кролик повышает сниженную после операции активность белка-транспортера.

Ключевые слова: гликопротеин-P, ABCB1-белок, овариоэктомия, прогестерон.

Введение

Гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок) – АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, удаляющий из клеток вещества различной химической природы [1]. Он играет важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ – его субстратов, препятствуя их всасыванию и участвуя в тканевом распределении и выведении с мочой и желчью. Функциональная активность Pgp модулируется под влиянием различных факторов и веществ, в том числе гормональных препаратов.

Цель исследования –

изучить влияние прогестерона на функциональную активность Pgp *in vivo*.

Методы исследования

Работа выполнена на 23 половозрелых кроликах-самках породы шиншилла массой 3000-3500 г. Все животные были разделены на 4 группы. Первой, контрольной, группе кроликов (n=5) была выполнена «ложная операция». Второй группе кроликов (n=6) проводили овариоэктомию. Третьей группе животных (n=6) выполняли овариоэктомию и с 15 сут после операции начинали вводить прогестерон *per os* в дозе 2 мг/кролик один раз в день в течение 4 недель. Четвертой группе кроликов (n=6) выполняли овариоэктомию и с 15 послеоперационных сут вводили прогестерон по указанной выше схеме в дозе 15 мг/кролик. В каждой группе у всех животных за 7 дней до начала исследования, на 14, 28 и 42 сут после оперативного вмешательства определяли функциональную активность Pgp по фармакокинетике его маркерного субстрата фексофенадина после его однократного перорального введения в дозе 67,5 мг/кг массы. Концентрацию фексофенадина в плазме крови определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Сравнение изучаемых фармакокинетических параметров проводили с помощью дисперсионного анали-

за (ANOVA) после их логарифмирования.

Результаты и дискуссия

У животных, подвергнутых «ложной операции», фармакокинетика фексофенадина достоверно не изменялась.

У животных второй группы на 14 сут овариоэктомии происходило увеличение *Stax* фексофенадина в 1,61 раза (90% ДИ 1,09; 2,38, $p=0,039$), *AUC*_{0-t} – в 1,56 раза (90% ДИ 1,08; 2,24, $p=0,05$) по сравнению с исходными показателями. На 42 сут овариоэктомии отмечалось увеличение *Stax* фексофенадина в 2,43 раза (90% ДИ 1,87; 3,15, $p=0,0008$), *AUC*_{0-t} – в 2,24 раза (90% ДИ 1,53; 3,28, $p=0,0017$) по сравнению со значениями до овариоэктомии. Полученные изменения фармакокинетики фексофенадина свидетельствуют о его накоплении в организме кроликов и замедлении выведения, что характеризует снижение функциональной активности Pgp.

У животных третьей группы на 14 сут овариоэктомии происходило повышение *Stax* фексофенадина в 1,3 раза (90% ДИ 1,09; 1,55, $p=0,0038$), *AUC*_{0-t} – в 1,77 раза (90% ДИ 1,36; 2,32, $p=0,0026$) по сравнению с исходными значениями. На 28 сут исследования *Stax* фексофенадина увеличивалась в 1,17 раза (90% ДИ 0,95; 1,44, $p=0,066$) по сравнению с параметрами до овариоэктомии. На 42 сут эксперимента отмечалось повышение *Stax* в 1,17 раза (90% ДИ 1,05; 1,29, $p=0,065$) по сравнению с показателями до операции. На 42 сут исследования *Stax* фексофенадина у животных, получающих низкую дозу прогестерона, была ниже аналогичного показателя серии овариоэктомии в 0,45 раза (90% ДИ 0,30; 0,68, $p=0,0038$), *AUC*_{0-t} – в 0,45 раза (90% ДИ 0,28; 0,72, $p=0,0086$). Полученные результаты показывают, что прогестерон в низкой дозе стимулирует Pgp на уровне целостного организма, но недостаточно, для восстановления его исходной активности.

У животных четвертой группы на 14 сут оварио-

эктомии наблюдалось повышение St_{ax} в 1,87 раза (90% ДИ 0,99; 3,49, $p=0,023$), AUC_{0-t} – в 2,06 раза (90% ДИ 1,10; 3,86, $p=0,009$). На 42 сут эксперимента фармакокинетические параметры фексофенадина достоверно не отличались от значений до операции, даже имела тенденция к снижению St_{ax} и AUC_{0-t} фексофенадина по сравнению с исходными показателями. У животных, которым вводили высокую дозу прогестерона на 42 сут опыта St_{ax} фексофенадина была ниже аналогичного показателя серии овариоэктомии в 0,27 раза (90% ДИ 0,18; 0,41, $p=0,00005$), AUC_{0-t} – в 0,29 раза

(90% ДИ 0,18; 0,46, $p=0,00026$). Полученные результаты показывают, что при введении прогестерона в высокой дозе активность P_{gr} повышалась до исходного, дооперационного уровня.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что прогестерон является индуктором функциональной активности гликопротеин-Р.

Работа поддержана грантом РФФИ 18-015-00259 а

Список литературы:

1. Якушева, Е.Н. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности / Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.В. Щулькин, Н.М. Попова // Успехи физиологических наук. – 2014. – Т.45, №4. – С.90–99.

Создание инновационного лекарственного средства для лечения глаукомы на основе селективного ингибитора карбоангидразы

Ж.С. Звонарева¹, М.К. Корсаков¹, А.А. Раков², А.Л. Хохлов²

¹ Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Россия, zvonareva_g@mail.ru, mkkors@mail.ru

² ФГБОУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия», Россия, rakob@yandex.ru, al460935@yandex.ru)

Глаукома стоит на третьем месте в мире среди заболеваний, вызывающих слепоту. Ее возникновение напрямую связано с повышением внутриглазного давления. Доказано, что одним из механизмов снижения внутриглазного давления (ВГД) является ингибирование карбоангидразы II типа. Нами было проведено исследование, целью которого было создание инновационного лекарственного средства (селективного ингибитора карбоангидразы II), эффективного в лечении открытоугольной глаукомы. По данным, полученным в рамках in vivo и in vitro экспериментах было установлено, что исследуемый препарат обладает низкой токсичностью, высокой активностью и длительным действием, что свидетельствует о положительном соотношении эффективности – безопасности.

Ключевые слова: глаукома, ингибитор карбоангидразы, фармакодинамика.

Глаукома - это заболевание, которое связано с дисфункцией и последующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки, что в дальнейшем приводит к полной атрофии зрительного нерва. Важной отличительной чертой глаукомы является её прогрессирующий хронический характер. В свою очередь имеющиеся в текущий момент медикаментозные средства не обеспечивают пролонгированного эффекта, в связи, с чем требуют постоянный частый прием. Кроме того, в процессе лечения необходим систематический мониторинг эффективности и безопасности терапии. Первоочередной целью медикаментозной терапии служит уменьшение ВГД, немаловажную роль играет и нормализация обменных процессов в тканях глаза, а также кровоснабжения внутренних оболочек глаза и внутриглазной части зрительного нерва.

Целью данной работы были исследования эффективности и безопасности инновационного лекарственного средства на основе азолсодержащего сульфонида для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II.

Одним из механизмов принудительного снижения внутриглазного давления (ВГД) при лечении глаукомы является ингибирование карбоангидразы II мицеллярного тела. Это приводит к уменьшению образования ионов гидрокарбоната с последующим снижением транспорта ионов натрия через мембрану и снижению секреции внутриглазной жидкости. На основе данных о расположении гидрофильных и гидрофобных фрагментов активного центра карбоангидраз методом молекулярного докинга были спрогнозированы структуры биядерных азолсодержащих сульфонидадных

производных с потенциальной ингибирующей активностью и разработаны способы их синтеза.

Оценку ингибирующей активности и изоформной селективности соединений по отношению к карбоангидразам I, II, IV и XII проводили с помощью верифицированного протокола на основе фотофизического метода "остановленного потока". В ходе in vitro скрининга была выявлена хит-серия высокоселективных ингибиторов карбоангидразы II. Было установлено, что соединение - лидер Оксазопт обладает высокой селективностью ингибирования карбоангидразы II ($K_i(KAI)=96.3$, $K_i(KAII)=0.05$, $K_i(KAIX)=23.1$, $K_i(KAXII)=8.5$) и пикомолярной активностью, значительно превосходящей потенциальность Дорзолотида и Бринзоламида ($K_i(\text{Оксазопт-KAII})=0.05$, $K_i(\text{Дорзолотид - KAII}) = 9.00$, $K_i(\text{Бринзоламид - KAII})=3.00$) [1].

В исследовании на модели глазной гипертензии кроликов, иницированной инъекцией 5 % гипертонического солевого раствора в стекловидное тело глаза предварительно анестезированных кроликов готовую лекарственную форму препарата закапывали в один глаз сразу после инъекции солевого раствора. Во второй глаз закапывали пустой растворитель. ВГД измеряли тонометром перед и после (60, 120 и 240 мин) инъекции солевого раствора. Гипотензивная активность соединений рассчитывалась по разнице офтальмотонуса двух глаз кролика. В качестве препарата сравнения использовался Дорзолотид 2 % раствор. В результате исследования установлено, что Оксазопт по сравнению с Дорзолотидом показал соизмеримую гипотензивную активность в точке 60 мин, большую в точке 120 мин и сохранение значительной актив-

сти в точке 240 мин при полном исчезновении эффекта у препарата сравнения [2].

Острая токсичность вещества Оксазопт была изучена на мышах-самках. Препарат вводили в 1 % крахмальном геле в виде суспензии. При внутрижелудочном введении в дозах до 3000 мг/кг мышам летальности не было. При внутрибрюшинном введении в дозе 1000 мг/кг по всем наблюдаемым параметрам животные опытной группы практически не отличались от контрольных в течение всего периода наблюдения. При внутрибрюшинном введении дозы 2000 мг/кг гибель мышей (2 из 6) наступала на 1-2 сутки после введения. При внутрибрюшинном введении в дозе 3000 мг/кг мыши погибли (6 из 6) в первые-вторые сутки по-

сле введения. ЛД50 у мышей-самок при внутрибрюшинном введении Оксазопта - 2149±333 мг/кг. Полученные результаты позволяют отнести Оксазопт к IV классу малотоксичных лекарственных веществ.

Результаты исследований свидетельствуют о перспективности продолжения исследований препарат Оксазопт для лечения открытоугольной глаукомы на основе ингибитора карбоангидразы II. В рамках проекта будут разработаны технологии получения фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы, а также изучены фармакологическое действие, хроническая и специфическая токсичность на экспериментальных животных.

Литература

- 1 Ferraroni M., Luccarini L., Masini E., Korsakov M., Scozzafava A., Supuran C. T., Krasavin M. 1,3-Oxazole-based selective picomolar inhibitors of cytosolic human carbonic anhydrase II alleviate ocular hypertension in rabbits: potency is supported by X-ray crystallography of two leads // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – 25. – P. 4560-4565.
- 2 Krasavin M., Korsakov M., Dorogov M., Tuccinardi T., Dedeoglu N., Supuran C.T. Probing the bipolar nature of the carbonic anhydrase active site: aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic ca I and ca II isoforms // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2015. – Vol. 101. - P. 334-347.

Разработка эффективного вектора экспрессии для производства проинсулина гларгин

И.А. Корнаков, С.Э. Робустова, О.С. Хомутова, В.Ф. Латыпов

13АО «Фарм-Холдинг», Россия, 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна ул. Связи д.34А

e-mail: Igor.Kornakov@pharmholding.com

Аннотация. Целью данной работы являлась разработка оригинальной экспрессионной конструкции, кодирующей проинсулин гларгин. Исследование включало выбор векторов экспрессии и лидерных пептидов для высокоэффективного синтеза целевого белка. Методами генной инженерии были сконструированы три рекомбинантные плазмиды pF112, pF093 и pF114, содержащие лидерные пептиды HGS, DOCK2 и HSP70, соответственно, и экспрессирующие проинсулин гларгин. Уровень экспрессии гибридного белка в штаммах *E. Coli* составил 20-25% от общего белка клетки.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин гларгин, *E.coli*, штамм-продуцент,

Введение

E.coli является одним из наиболее популярных организмов для экспрессии рекомбинантных пептидов и белков [2].

Для использования в промышленном масштабе, экспрессионный вектор должен обеспечивать высокий выход целевого продукта и низкие затраты на весь процесс производства [1]. Поэтому рациональный дизайн плазмидной ДНК остается важной задачей для разработчиков рекомбинантных белков. Выбор оптимального лидерного пептида, а также обеспечение контролируемого синтеза целевого белка позволяет достичь высокой продуктивности, позволяющей использовать систему на промышленном уровне [1,2].

Основной целью настоящего исследования являлось получение оригинальной и эффективной экспрессионной конструкции для биосинтеза проинсулина гларгин.

Материалы и методы

Дизайн праймеров и плазмид

Компьютерный дизайн праймеров и плазмид, а также анализ пептидных последовательностей осуществляли с использованием программного обеспечения Vector NTI 8.

Плазмиды, оптимизация кодонов и секвенирование нуклеотидных последовательностей

В качестве основы для экспрессионного вектора использовали плазмиду pBR322 (Thermo Fisher Scientific, USA). Оптимизация кодонов и синтез ДНК-последовательностей были выполнены компанией DNA 2.0 (ATUM), USA. Источником ДНК-последовательности человеческого проинсулина, на основе которой клонировали проинсулин гларгин, являлась запатентованная плаزمида pHINS11 (ОАО «Герофарм-Био»). Секвенирование ДНК-последовательностей выполнены компанией ЗАО «Евроген», Москва.

Клонирование плазмид

Все этапы молекулярного клонирования являлись стандартными процедурами лаборатории генной инженерии ЗАО «Фарм-Холдинг».

Искусственно синтезированные лидерные последовательности клонировали в вектор pF100 по сайтам EcoR/VamHI.

Модификацию нуклеотидной последовательности проинсулина для получения прогларгина осуществляли методом сайт-направленного мутагенеза.

Бактериальные штаммы и трансформация клеток *E.coli*

Для получения конструкций использовали штаммы *E.coli* XL1-Blue и BL-21 (New England Biolabs, USA). Клетки *E.coli* трансформировали рекомбинантными плазмидами методом электропорации. Корректность плазмидных ДНК подтверждалась ПЦР и секвенированием.

Определение уровня экспрессии целевого продукта

Рекомбинантные штаммы *E.coli* BL-21 культивировали в 2 мл среды LB с ампициллином (100мкг/мл). Для индукции экспрессии белка добавляли изопропил-β-D-тиогалактопиранозид. Продукты экспрессии детектировали методом SDS-PAGE. Долю целевого белка по отношению к общему количеству клеточного белка с использованием программного обеспечения GelAnalyzer.

Результаты

Создание вектора pF100 для экспрессии гибридного белка

Схема получения вектора pF100 изображена на рисунке 1.

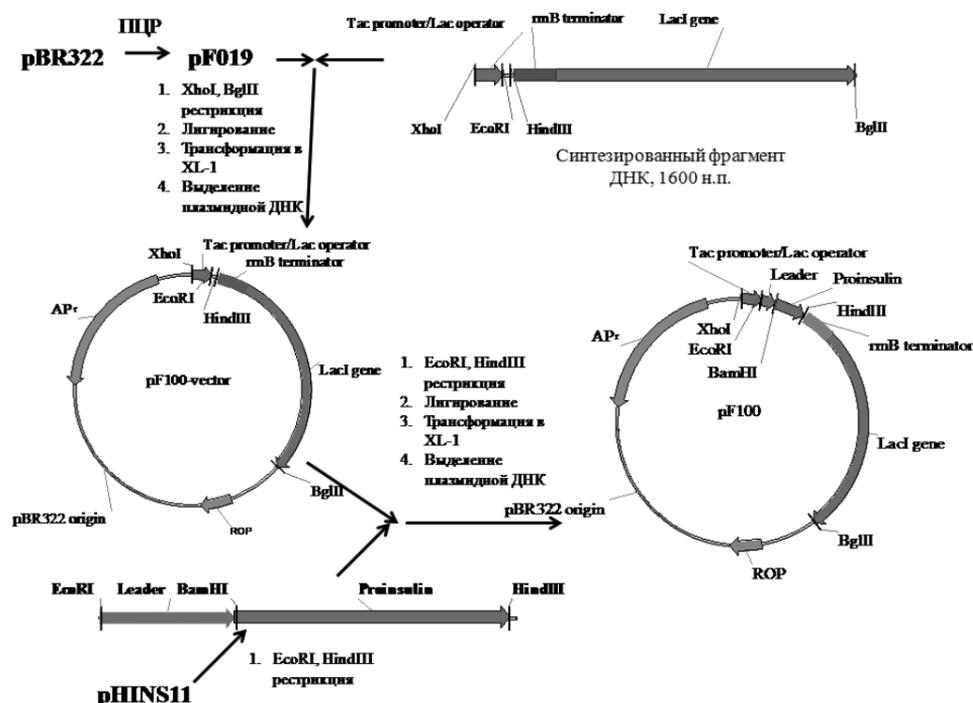


Рисунок 1. Схема клонирования конструкции pF100. Нуклеотидные последовательности: Apr - β-лактамаза, LacI gene-Lac-репрессор, ROP-ген определяющий копиюность плазмиды, Tac-promoter- промотор, Lac-operator-оператор, leader-фрагмент γ-интерферона, proinsulin-проинсулин, rrnB terminator-терминатор.

Выбор лидерных пептидов для достижения максимальной экспрессии гибридного белка

В процессе настоящей работы было получено 6 плазмид на основе вектора pF100, кодирующих различные лидерные пептиды в составе гибридного белка. Список лидерных пептидов, использованных для скрининга, а также уровни экспрессии проинсулина указаны в таблице 1.

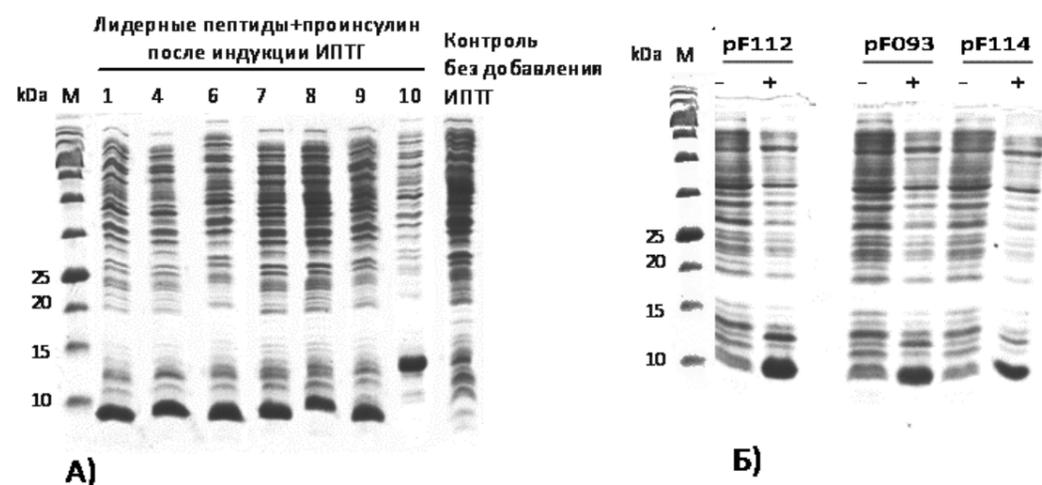


Рисунок 2 - А) Анализ экспрессии гибридных белков с различными лидерными пептидами. М-дорожка с белковым маркером. Б) Экспрессия проинсулина Гларгин в штаммах BL21/pF112, BL21/pF112 и BL21/pF112. -/+ - рост без индуктора/с индуктором.

Таблица 1 - Определение уровня экспрессии гибридных белков с различными лидерными пептидами

№ Плазмиды	Лидерный пептид	Уровень экспрессии гибридного белка, %
1	фрагмент человеческого белка HGS(9)	21,6
4	Фрагмент человеческого белка DOCK2	21,4
6	фрагмент человеческого белка теплового шока HSP70	21,5
7	фрагмент альфа-субъединицы гемоглобина человека HBA1	15,5
8	Фрагмент альфа-субъединицы гемоглобина человека HBA1	10,9
9	без лидера (Met)	18,1
10(pF100)	фрагмент γ-интерферона человека	25

Конструирование плазмид для экспрессии проинсулина гларгин

По результатам SDS-PAGE анализа размер экспрессируемого продукта соответствовал размеру прогларгина (11,8 kDa), экспрессия при росте без индуктора отсутствовала (рисунок2Б).

Обсуждения

В данном исследовании путем последовательных этапов клонирования был сконструирован экспрессионный вектор pF100. В основе вектора лежит плаزمида pBR322 с полной делецией гена устойчивости к тетрациклину. В качестве промотора был выбран эффективный tac-промотор в комбинации Lac-оператором.[3] На плазмиде также находится LacI-ген, кодирующий lacI-репрессор. Данное свойство позволило исключить базальную экспрессию продукта (рисунок 2А и 2Б), что приводит к повышению выхода целевого белка.

ДНК-последовательность проинсулина получали из плазмиды pHINS11, вырезая нуклеотидную последовательность гибридного белка по сайтам EcoRI/HindIII. При этом в плазмиде pHINS11 лидерным пептидом целевого белка был фрагмент γ-интерферона человека. Достаточно крупный размер данного пептида (84а.к.) приводил к невысокому содержанию инсулина в гибридном белке (37,4 % против 55,0 % в случае отсутствия лидерного пептида). Известно, что наличие лидерного пептида перед последовательностью целевого продукта повышает продуктивность системы [4]. Компьютерный анализ известных конформационных структур белков позволил определить перспективные лидерные пептиды, размер которых не превышал 16 а.к. (таблица 1). Все полученные конструкции показа-

ли достаточно высокий уровень экспрессии целевого белка (рисунок 2А, таблица 1). Конструкции, содержащие лидерные пептиды HGS, DOCK2 и HSP70, показали максимальную экспрессию в комбинации с проинсулином человека (таблица 1.) и были выбраны для получения штаммов-продуцентов инсулина гларгин.

На основе плазмид 1, 4 и 6 (таблица 1) были сконструированы рекомбинантные плазмиды pF112, pF093 и pF114, экспрессирующие проинсулин гларгин. Мы показали, что после генетической модификации выход прогларгина практически не изменился, в сравнении с выходом проинсулина, и составил 20-25% от общего белка клетки. Полученные на основе указанных плазмид штаммы требуют тестирования на этапе ферментации в биореакторе и стадиях выделения и очистки.

Заключение

В результате проведенной работы были сконструированы рекомбинантные плазмиды pF112, pF093 и pF114, кодирующие проинсулин Гларгин. Штаммы E.coli BL-21, содержащие данные конструкции, обеспечивают высокий выход гибридного белка (около 20-25% общего белка клетки) и могут использоваться для производства инсулина Гларгин.

Список литературы

1. Bower, D. M., Prather, K. L. (2009). Engineering of bacterial strains and vectors for the production of plasmid DNA. Applied Microbiology and Biotechnology, 82(5), 805-813.
2. Cabrita, L. D., Bottomley, S. P. (2004). Protein expression and refolding- a practical guide to getting the most out of inclusion bodies. Biotechnology annual review, 10, 31-50.
3. De Boer, H. A., Comstock, L. J. and Vasser, M. (1983). The tac promoter: A functional hybrid derived from the trp and lac promoter. Proceeding of the National Academy of Sciences, 80, 21-25.
4. Hwang, P. M., Pan, J. S. and Sykes, B. D. (2014). Targeted expression, purification, and cleavage of fusion proteins from inclusion bodies in Escherichia coli. Federation of European Biochemical Societies, 588, 247-52.

Перспективы использования соединений ряда пирана и тиопирана для создания лекарств

Меркулова Е. А., Колобов А. В.

Ярославский государственный технический университет,
г. Ярославль, Московский проспект, 88

E-mail: merkulovaea@yustu.ru

В докладе будет рассмотрена одна из основных проблем фармакологии - изучение закономерностей "структура-свойства" на примере пиранов и их серосодержащих аналогов. Особое внимание будет уделено вопросу зависимости биологических свойств веществ от природы гетероатома.

Ключевые слова: шестичленные гетероциклы, тиопираны, фармакологический скрининг, биологическая активность.

Поиск принципиально новых соединений является одним из возможных путей разработки лекарственных средств. Шестичленные гетероциклы, в частности кислород- и сера-содержащие, входят в состав разнообразных природных соединений (кумарины, флавоноиды и др.), некоторых лекарственных препаратов (см. схему) и проявляют антибактериальные [1, 2], противовирусные [3], противоопухолевые [4] и другие свойства [5].

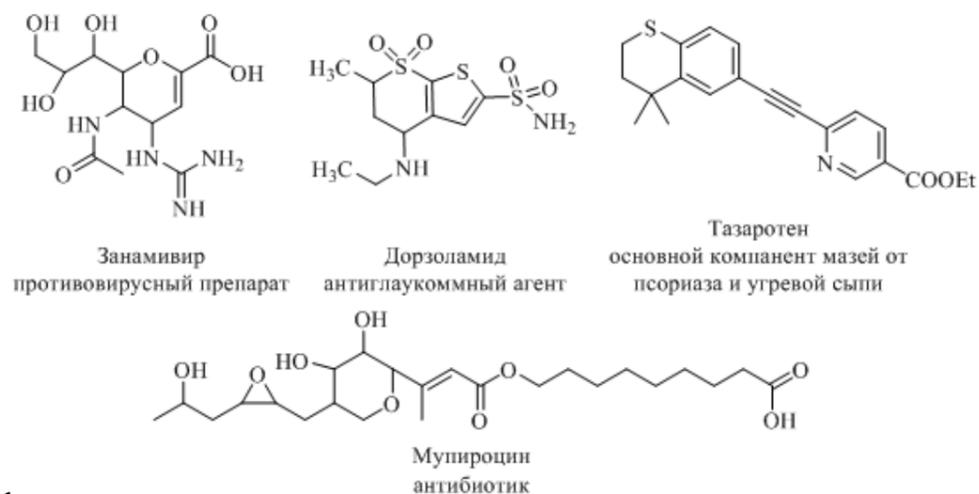


Схема 1

В отличие от пиранов, их серосодержащие аналоги практически не изучены. Тем не менее, тиопираны привлекают внимание исследователей, так как замена атома кислорода на серу позволяет не только манипулировать параметрами биомолекул [5], но и создавать на их основе новые классы соединений. Так, S-оксиды тиопиранов (циклические β-кетосульфоны) – это соединения с широким спектром биологического действия. Среди них также обнаружены вещества с антибактериальными, противовирусными, противовоспалительными, противоопухолевыми и антигипертензивными свойствами [6]. Соли тиопирилия проявляют фотодинамические свойства и применяются в качестве противоопухолевых агентов [7] и фотосенсибилизаторов для очистки крови от патогенов [8].

Однако, на сегодняшний день исследования биологических свойств соединений тиопиранового ряда представлены лишь единичными примерами, что не охватывает все возможности этих субстратов. Причиной этого является сложность получения серосодержащих шестичленных гетероциклов в количествах, достаточных для дальнейших модификаций.

Нами был разработан удобный метод синтеза производных 3,4-дигидро-2H-тиопирана. Трехкомпонентная реакция позволяет путем варьирования исходных соединений получать различные классы соединений, содержащих 3,4-дигидро-2H-тиопирановый фрагмент: имиды, ангидриды, каркасные производные, кислоты и другие (схема 2).

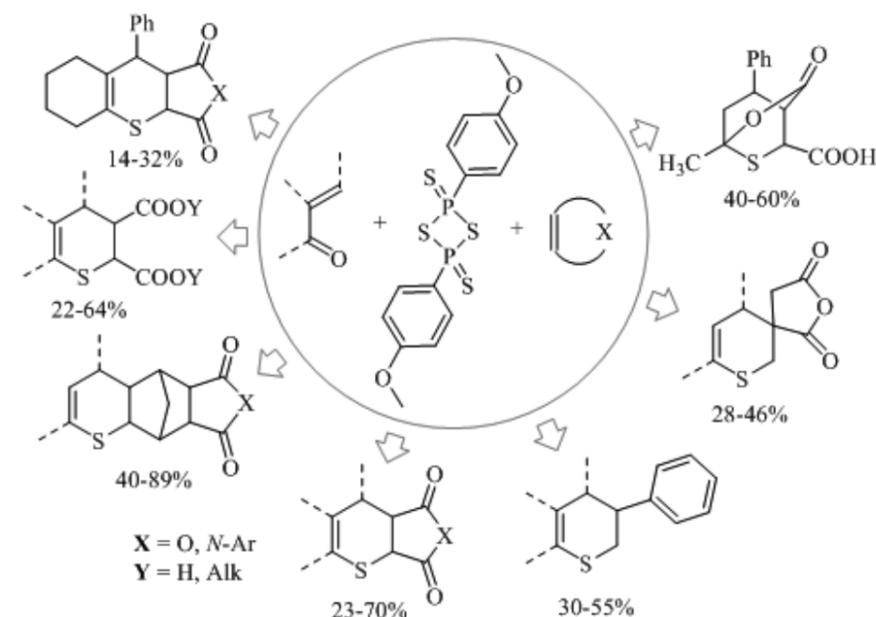


Схема 2

Возможность конструирования молекулы, в том числе путем введением в структуру фармакофорных групп, открывает путь к поиску новых лекарственных средств на основе соединений ряда 3,4-дигидро-2H-тиопирана.

Список литературы

- Brown M. J., Carter P. S. et al. (2002). The antimicrobial natural product chuangxinmycin and some synthetic analogues are potent and selective inhibitors of bacterial tryptophanyl tRNA synthetase. *Bioorganic and medical chemistry letters*, 12(21), 3171-3174.
- Nazari P., Bazi A. et al. (2017). Synthesis and Evaluation of the Antimicrobial Activity of Spiro-4H-pyran Derivatives on Some Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *Iran J Pharm Res.*, 16(3), 943-952.
- Pat. WO9604265. Von Itzstein M. L., Kok G. B., Campbell M. 2,6-dideoxy-2,3-didehydro-6-thio derivatives of α-D-neuraminic acid. *Appicant. Biota Scient management (AU)* it is published 15.02.1996
- Dinesh K., Pooja S. et al. (2017). The value of pyrans as anticancer scaffolds in medicinal chemistry. *RSC Advances*, 7(59), 36977-36999.
- Hepworth, J. D., Heron, B. M. (2008). Thiopyrans and their Benzo Derivatives. In *Katritzky A. R. (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier: Oxford.
- Шишкина Е. О., Попов К. С., Гордивская О. А., Ткачук Т. М., Коваленко Н. В., Воловненко Т. А., Воловченко Ю. М. (2011). Синтез и химические свойства циклических β-кетосульфонов. *Химия гетероциклических соединений*, № 8, 1128-1153.
- Brennan N. K., Hall J. P. et al. (2002). In vitro photodynamic properties of chalcogenopyrylium analogues of the thiopyrylium antitumor agent AA1. *J Med Chem.*, 45, 5123-5135.
- McKnight R. E., Ye M. et al. (2007). Synthesis of analogues of a flexible thiopyrylium photosensitizer for purging blood-borne pathogens and binding mode and affinity studies of their complexes with DNA. *Bioorg Med Chem.*, 15, 4406-4418.

Влияние производных ГАМК на физическую выносливость крыс с отягощенным ранним онтогенезом

Музыка Елена¹, Ткачева Гульнара², Матвиенко Лилия¹, Очирова Алина¹

¹ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО ВГСПУ, г. Волгоград, Российская Федерация

E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Аннотация. Целью исследования являлась оценка влияния производных ГАМК – сукцикарда, фенибута и препарата сравнения пантогама – на физическую выносливость потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП). Материалы и методы. Изучение физической выносливости крысят, родившихся от здоровых крыс и самок с ЭП, проводили в тестах «Удержание тела на горизонтальной веревке» и «Плавание до предела с грузом». Результаты. Было выявлено, что у потомства от крыс с ЭП время удержания на веревке и плавания до предела с грузом было меньше, чем у крысят от интактных самок. У животных, получавших производные ГАМК, исследуемые показатели были существенно выше по сравнению с группой негативного контроля. Заключение. У животных, рожденных от самок с ЭП, наблюдается более низкая физическая выносливость. Производные ГАМК ограничивают негативное влияние ЭП на физическую выносливость потомства.

Ключевые слова: производные ГАМК, преэклампсия, физическая выносливость

Введение

Преэклампсия – тяжелое осложнение беременности, являющееся одной из ведущих причин возникновения различных неблагоприятных последствий, как у матери, так и у ребенка в разные периоды онтогенеза. Патогенез ее связан с эндотелиальной дисфункцией, приводящей к нарушению маточно-плацентарного кровообращения, гипоксии, развитию окислительного стресса. Возникает задержка внутриутробного роста плода, а в постнатальном периоде – отставание в физическом развитии (Михайлова Л.И. и Жакупова Г.А., 2014).

Производные ГАМК обладают эндотелиопротекторным (Иванова Л.Б. и соавт., 2012) антиоксидантным, антигипоксическим (Тюренок И.Н. и соавт., 2013) эффектами, улучшают физическую работоспособность (Багметова В.В. и соавт., 2012). В этой связи, поиск в данном ряду веществ высокоэффективных безопасных соединений для коррекции последствий преэклампсии является актуальным.

Цель исследования: оценка влияния производных ГАМК – сукцикарда, фенибута и препарата сравнения пантогама – на физическую выносливость потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП).

Обзор литературы

В условиях преэклампсии, как следствие недостаточного поступления кислорода к формирующемуся плоду, обнаруживается задержка его роста и развития, повышается вероятность рождения недоношенных детей, внутриутробной гибели и смертности в младенчестве. После рождения каждый пятый ребенок отстает в физическом развитии (Крамарский В.А. и соавт., 2016), у таких детей часто снижена работоспособность (Тулякова О.В., 2012), повышен риск возник-

новения заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, нарушений обмена веществ, угнетения ЦНС, синдрома гипервозбудимости, проявляющийся в виде тремора и повышенного мышечного тонуса, депрессии, нарушения памяти (Перфилова В.Н. и соавт., 2014).

Методы исследования

Исследование проводили на белых беспородных 3-месячных крысах, рожденных от самок с ЭП, которую моделировали путем замены питьевой воды на 1,8% р-р NaCl с 1 по 21 день гестации. Были сформированы группы: 1,2 – позитивный контроль – потомство (самцы и самки) от интактных самок, получавшее дист. воду (n=30, n=29); 3,4 – негативный контроль – потомство (самцы и самки) от самок с ЭП, получавшее дист. воду (n=30, n=31); 5, 6, 7, 8, 9, 10 – опытные – потомство (самцы и самки) от самок с ЭП, получавшее сукцикард в дозе 22 мг/кг (n=29, n=30), фенибут- 25мг/кг (n=29, n=30) и пантогам- 50мг (n=31, n=28). Дист.воду и препараты вводили с 40 по 70 день жизни перорально один раз в сутки. В исследовании использовали тесты «Удержание тела на горизонтальной веревке» и «Плавание до предела с грузом». Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Ньюмена- Кейлса.

Результаты и дискуссия

В тесте «Удержание тела на горизонтальной веревке» интактные самцы в 1,85 раза (p<0,05) дольше висели на ней по сравнению с группой негативного контроля, а самки – в 1,7 раза (p<0,05). Самцы, получавшие сукцикард, удерживали тело на веревке в 1,55 раза (p<0,05) дольше, самки – в 1,6 раза (p<0,05) по сравнению с потомством от самок с осложненной беремен-

ностью, получавшим дист.воду. У самцов и самок, получавших фенибут, время удержания было больше в 1,5 раза (p<0,05) по сравнению с группами негативного контроля. Самцы, получавшие пантогам, висели на веревке в 1,3 раза (p<0,05) дольше, а самки – в 1,4 раза (p<0,05), чем крысы от самок с ЭП контрольной группы.

В тесте «Плавание до предела с грузом» у животных группы негативного контроля время плавания было в 1,4 (p<0,05) и 1,5 раза (p<0,05) меньше у самцов и самок соответственно по сравнению с потомством от крыс с физиологической беременностью. Самцы, получавшие сукцикард, плавали в 1,2 раза (p<0,05) дольше, чем самцы, рожденные от крыс, перенесших ЭП и получавших дист.воду, самки – в 1,1 раза (p<0,05). У крыс,

получавших фенибут, значение данного показателя было выше в 1,1 раза для самцов и в 1,2 раза (p<0,05) для самок. Самцы, получавшие пантогам, плавали в 1,2 раза (p<0,05) дольше, чем животные группы негативного контроля, показатели самок почти не отличались от таковых у потомства, рожденного от крыс с ЭП и получавшего дист.воду.

Заключение

У животных, рожденных от самок с ЭП, наблюдается более низкая физическая выносливость по сравнению с потомством от самок с физиологической беременностью. Производные ГАМК – сукцикард, фенибут и препарат сравнения пантогам – ограничивают негативное влияние ЭП на физическую выносливость потомства.

Список литературы

1. Багметова, В.В. Влияние фенибута и его соли с янтарной кислотой на устойчивость животных к форсированным динамическим и статическим физическим нагрузкам [Текст] / В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренок, В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2). – С. 243-246.
2. Иванова, Л.Б. Влияние производных ГАМК на функцию эндотелия крыс с экспериментальным гестозом [Текст] / Л.Б. Иванова, В.И. Карамышева, В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренок // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18. № 1. – С. 28-30.
3. Крамарский, В.А. Биорегуляционная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов [Текст] / В. А. Крамарский, А. С. Таюрская, В. Н. Дудакова, И. В. Ежова, М. А. Черкашина // Лечащий врач. – 2016. – №3. – С. 38-42.
4. Михайлова, Л.И. Коррекция отклонений в постнатальном развитии потомства от крыс с экспериментальным гестозом новым производным ГАМК – соединением РГПУ-242 [Текст] / Л.И. Михайлова, Г.А. Жакупова // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – В.1(49). – С.128-131.
5. Перфилова, В.Н. Последствия гестоза (преэклампсии) [Текст] / В.Н. Перфилова, Л.И. Михайлова, И.Н. Тюренок // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №2. – С.13-18.
6. Тулякова, О.В. Влияние патологий беременности матери на физическое развитие детей при рождении, в 1 год и в 7-8 лет [Текст] / О.В. Тулякова // Экология человека. – 2012. – №7. – С.38-41.
7. Тюренок, И.Н. Влияние производного ГАМК – соединения РГПУ-151 – на развитие окислительного стресса у крыс с экспериментальным гестозом [Текст] / И.Н. Тюренок, В.Н. Перфилова, Т.А. Попова, В.И. Карамышева, Л.Б. Резникова, И.И. Прокофьев, И.С. Мокроусов, Е.И. Гридин, Л.И. Михайлова, В.М. Берестовицкая, О.С. Васильева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76. № 12. – С. 11-14.

Изучение влияния экстракта Астрагала лисьего на поведение белых крыс в условиях «социального» стресса

Мурталиева В.Х., Сергалиева М.У., Самотруева М.А.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, РФ, г. Астрахань
E-mail: charlina_ast@mail.ru

Аннотация. В настоящей работе на модели «социального» стресса изучено влияние экстракта Астрагала лисьего на поведение белых крыс в тесте «Открытое поле». Установлено, что экстракт травы Астрагала лисьего проявляет выраженные психомодулирующие свойства в условиях «социального» стресса, устраняя депрессивноподобные нарушения в поведении животных.

Ключевые слова: «социальный» стресс; Астрагал лисий; поведение; тест «Открытое поле».

Введение

Из-за влияния быстро изменяющихся социальных, технологических и др. условий, которые в свою очередь служат причиной стрессов, современная жизнь характеризуется чрезвычайной потребностью в адаптации человека. Огромное внимание уделяется изменениям, вызванным реакцией на действие стрессорного фактора, что нередко приводит к необратимым нарушениям процессов и структур, поддерживающих гомеостаз организма [2]. При воздействии различных стресс-факторов могут происходить психофизиологические перестройки в организме, проявляющиеся развитием постстрессорных тревожно-депрессивных расстройств, требующих фармакологической коррекции. Поэтому одним из перспективных направлений медицины на сегодняшний день является поиск и изучение различных средств профилактики и коррекции стрессогенных воздействий на организм [1, 4, 5, 6]. В качестве эффективных средств коррекции стресс-индуцированных нарушений интерес представляют растения рода Астрагал, в частности один из видов – Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd.). Из литературных источников известно, что различные представители данного рода содержат биологически активные вещества, обладающие широким спектром физиологических эффектов [3]. Целью настоящей работы явилось изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего на поведение лабораторных животных в условиях «социального» стресса.

Методы исследования

Исследование провели на беспородных крысах-самцах (6-8 мес.), содержащихся в стандартных условиях вивария. Патологическое состояние у живот-

ных формировали в течение 20 дней путем хронического «социального стресса» [7], в результате чего выявлялись победители («агрессоры») и побежденные особи, ежедневно терпящие поражения («жертвы»). Животные были разделены на группы по 10 особей в каждой: 1-я – интактные крысы, которых рассаживали по одному в индивидуальные клетки; 2-я – животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней) и 3-я – особи, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней) и получавшие внутривенно экстракт Астрагала лисьего (14 дней) в дозе 50 мг/кг. Психоэмоциональный статус животных оценивали по результатам изучения поведения в тесте «Открытое поле». Результаты исследования обрабатывали статистически с помощью определения t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и дискуссия

В ходе изучения психоэмоционального статуса животных было выявлено, что конфронтации приводили к развитию у крыс тревожно-депрессивных состояний. Отмечалось снижение горизонтальной и вертикальной двигательной активности у «агрессоров» и у «жертв» в среднем на 40% ($p < 0,01$) относительно контрольных значений. Кроме того, воздействие «социального» стресса привело к снижению исследований «норок» у агрессоров и у жертв в среднем на 55% ($p < 0,001$) и числа заходов в центральную зону теста в обеих экспериментальных группах ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с интактными крысами. Также стоит отметить, что стрессирование способствовало повышению кратности актов кратковременного груминга и увеличению количества болюсов (табл. 1).

Таблица 1. Влияние экстракта Астрагала лисьего на поведение крыс-самцов в тесте «Открытое поле» в условиях «социального» стресса

Поведенческие показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс + экстракт Астрагала лисьего (50 мг/кг/сут)
Животные с агрессивным типом поведения			
Горизонтальная двигательная активность	37,3 ± 3,5	22,3 ± 2,5**	37,1 ± 4,0 ##
Вертикальная двигательная активность	3,7 ± 0,3	2,1 ± 0,3**	4,2 ± 0,5 ##
Исследование «норок»	5,7 ± 0,6	2,8 ± 0,2***	3,3 ± 0,3
Переходы через центр	0,4 ± 0,1	0***	0,2 ± 0,1 #
Кратковременный груминг	0,5 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	0,3 ± 0,1 ##
Фекальные болюсы	0,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1***	0,4 ± 0,1 ###
Животные с субмиссивным типом поведения			
Горизонтальная двигательная активность	37,3 ± 3,5	24,9 ± 1,7**	35,6 ± 3,0 ##
Вертикальная двигательная активность	3,7 ± 0,3	2,7 ± 0,1**	3,5 ± 0,3 #
Исследование «норок»	5,7 ± 0,6	2,3 ± 0,3***	2,6 ± 0,3
Переходы через центр	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,1*	0
Кратковременный груминг	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	0,6 ± 0,1 #
Фекальные болюсы	0,7 ± 0,1	3,3 ± 0,4***	2,0 ± 0,2 #

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – относительно контроля; # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ – относительно стресса.

При изучении влияния экстракта Астрагала лисьего на поведение стрессированных животных выявлено увеличение горизонтальной активности на 66% у агрессоров, у жертв – на 43% ($p < 0,01$); вертикальной двигательной активности в 2 раза ($p < 0,01$) у агрессоров и на 30% ($p < 0,05$) у жертв по сравнению со стрессированными особями. Экстракт Астрагала лисьего также способствовал повышению числа заходов в центральную зону теста у крыс с агрессивным типом поведения ($p < 0,05$) и специфической норковой активности у агрессоров и жертв ($p > 0,05$) на фоне снижения интенсивности кратковременного груминга на 73% ($p < 0,01$) у агрессоров и на 33% ($p < 0,05$) у жертв. Кро-

ме того, под действием экстракта в условиях «социального стресса» уменьшилось количество фекальных болюсов на 71% ($p < 0,001$) у агрессоров, у жертв – на 39% ($p < 0,05$) по отношению к группе «стресс» (табл. 1).

Заключение

Проведенная работа дает нам основания полагать, что экстракт травы Астрагала лисьего обладает психомодулирующим действием в условиях «социального» стресса, проявляющимся коррекцией показателей психоэмоционального состояния лабораторных животных в тесте «Открытое поле».

Список литературы

1. Гречухин А.И., Цибизова А.А., Гречухина М.И., Мулляминова И.И., Ласый Е.С. Изучение биологически активных веществ девясила каспийского (*Inula caspica*) // Фармацевтические науки: от теории к практике. 2016. С. 114-117.
2. Долгова В.И., Василенко Е.А. Социальный стресс как фактор дезадаптации личности // Современные наукоемкие технологии. 2016. № 8. С. 303-306.
3. Позднякова Т.А., Бубенчиков Р.А. Изучение каротиноидов травы астрагала белостебельного // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. № 8 (50). С. 90-95.
4. Цибизова А.А., Ласый Е.С., Гречухина М.И., Мулляминова И.И. Фармакогностическое изучение травы дербенника прутовидного (*Lythrum virgatum*) // Фармацевтические науки: от теории к практике. 2016. С. 147-150.
5. Цибизова А.А., Самокруева М.А., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Изучение иммуотропной активности нового производного пиримидина // Теоретические и практические проблемы развития современной науки. 2015. С. 159-161.
6. Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х. Изучение психотропных эффектов Семакса на различных моделях стресса // Астраханский медицинский журнал. 2017. № 1. С.72-81.
7. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // Aggress Behav. 1991. № 17 (5). P. 285-291.

Автоматизация контроля клинических данных информационных систем

Зиннатулина Б.Р., Драй Р.В.

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

e-mail: Bella.Zinnatulina@geropharm.com

Аннотация. Контроль качества сбора и обработки клинических данных является важной задачей. Для её решения был разработан алгоритм, позволяющий оценить данные на предмет фабрикации или фальсификации. Работа алгоритма была проверена на данных реальных клинических исследований.

Ключевые слова: фабрикация, статистический мониторинг, клинические исследования

Введение

Использование электронных информационных систем в сфере здравоохранения позволяет оперативно решать задачи медико-социального характера. Электронные медицинские карты пациентов, информационные системы в фармации, электронные системы для сбора данных (eDC) клинических исследований позволяют быстро и качественно собирать данные и проводить их анализ. При этом современные методы анализа клинических данных дают возможность как автоматизировать контроль состояния пациента: диагностировать его текущее состояние и прогнозировать динамику в будущем, так и делать заключение об эффективности и безопасности проводимой терапии в рамках рандомизированных клинических исследований и real world data.

Согласно анонимному опросу среди 3247 американских ученых 0.5% призналось в фабрикации и фальсификации данных [2]. Также регулярно возникают сомнения в качестве данных, получаемых в ходе клинических исследований [5]. Даже небольшая погрешность может привести к существенному искажению результатов. Таким образом, возникает потребность в методах контроля данных на этапе сбора и обработки для выявления возможной фабрикации или фальсификации.

Целью данной работы была разработка алгоритма автоматизации проверки данных клинических исследований на предмет их возможной фальсификации.

Материалы и методы

Работа состояла из следующих этапов:

1) Разработка алгоритма по выявлению фабрикации данных.

Методы, используемые в рамках алгоритма, были реализованы на языке программирования R.

2) Проверка работы алгоритма на данных и интерпретация результатов.

Сбор исследуемых данных осуществлялся в ходе регистрационных клинических исследований (РКИ),

в которых участвовали три исследовательских центра – Site 1, Site 2, Site 3.

Система сбора: eDC Ennov.

Исследуемые данные РКИ:

- 10558 измерений биохимического анализа крови;
- 8129 измерений клинического анализа крови;
- 16508 измерений жизненно-важных показателей (ЖВП);

• 1573 гипогликемических эпизодов.

Для демонстрации идентификации сфабрикованных с помощью компьютера данных, в программе MS Excel были смоделированы следующие выборки:

1) С использованием генератора случайных чисел – Random Generator;

2) С использованием модели – Algorithm, которая при помощи реальных данных ЖВП – Real Site подобрала параметры для алгоритма генерации данных ЖВП.

Результаты и обсуждение собственных данных

Был разработан следующий алгоритм:

Шаг 1. Выгрузка из eDC:

- а. Биохимического и клинического анализа крови;
- б. Жизненно-важных показателей;
- с. Гипогликемических эпизодов.

Шаг 2. Применение методов проверки данных на предмет фальсификации [1], [4].

Контроль клинических данных на разных уровнях обзора:

- На уровне исследовательских центров;
 - На уровне субъектов исследования.
- На каждом из уровней обзора проводился анализ:
- Динамики одной переменной;
 - Комбинации переменных.

Метод	Уровень обзора	Уровень анализа	Данные
Частота встречаемости первой цифры	Центр	Одна переменная	a, c
Частота встречаемости последней цифры	Центр	Одна переменная	a, b
Закон Бенфорда	Центр	Одна переменная	c
Матрица корреляций	Центр	Комбинация переменных	a, b
Поиск выбросов (outliers)	Субъект	Одна переменная	a, b, c
Поиск близких к тренду (inliers)	Субъект	Одна переменная	a, b, c
Кластерный анализ	Субъект	Комбинация переменных	a, b, c

Таблица 1. Методы проверки данных

Шаг 3. Интерпретация результатов и обсуждение с проектной командой.

Результаты применения алгоритма

В результате анализа частоты встречаемости первой цифры данных гематологии и биохимии выявлено выделение Site 3 на фоне общей динамики частот. В центре преобладали цифры 1 и 2, в то время как у остальных такая тенденция отсутствовала.

Анализ частоты встречаемости последней цифры тех же данных вновь отметил Site 3, у которого преобладали цифры 0, 2 и 5.

Если при перекрёстной проверке несколькими методами выделяется один и тот же центр, то с проектной командой обсуждается проведение более детального мониторинга данных первичной документации с целью идентификации возможных фальсификаций.

На примере данных ЖВП наблюдалась склонность центров Site 1 и Site 2 к округлению. Так, Site 2 в качестве крайней цифры указывает 0 и 5, а Site 1 – чётные цифры. На основе полученных результатов не делается вывод о фабрикации данных, так как может иметь место погрешность приборов или методов измерения показателей. Данный вид анализа позволяет выявлять тренды внутри центров и сравнивать их друг с другом.

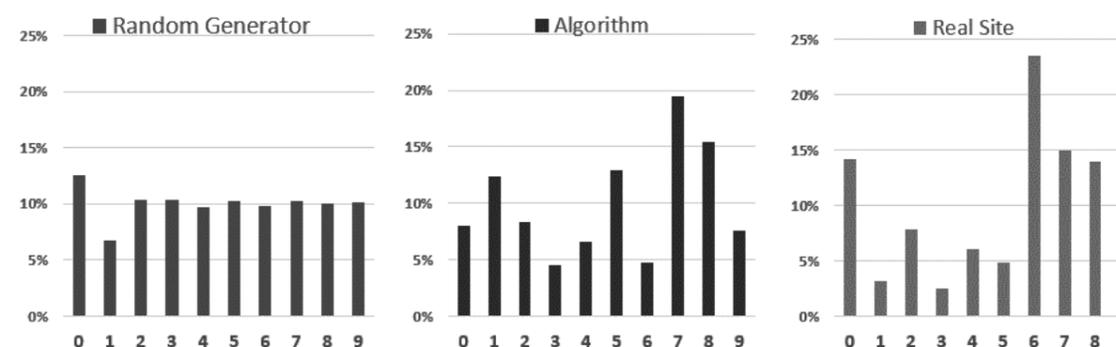
Описанные выше примеры могут свидетельствовать о фальсификации данных человеком. В то время как генерация может происходить с использованием компьютерных технологий.

Результаты, представленные на Рис. 1, позволяют распознать данные, сгенерированные с использованием компьютерных алгоритмов и генераторов случайных чисел.

Анализ встречаемости последней цифры выделил данные, полученные генератором случайных чисел (Random Generator Рис. 1). Такие данные имеют равномерное распределение, в отличие от реальных или сгенерированных алгоритмом.

Второй метод – подсчет корреляций между показателями ЖВП выявил сильную зависимость в данных, полученных алгоритмом (Algorithm Рис. 1). Более того, данные генератора случайных чисел также имеют отличную от Real data матрицу корреляций, которая также демонстрирует равномерность и независимость данных. В то время как матрица корреляций реальных данных имеет абсолютно отличную структуру.

Digit Preference



Correlations

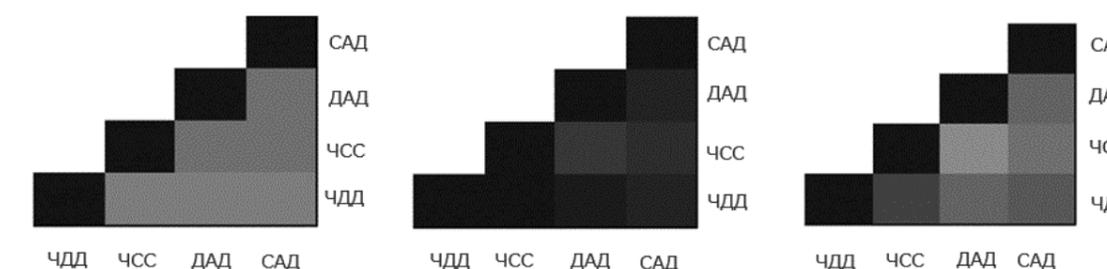


Рис. 1. Результаты анализа частоты встречаемости последней цифры и матрицы корреляций данных, полученных генератором случайных чисел, алгоритмом и реальными. Степень зависимости данных в матрице корреляций определяется насыщенностью цвета блока, находящегося на пересечении.

Заключение

Таким образом, существуют методы, способные отличить реальные данные от сфабрикованных, независимо от источника генерации данных – человека или компьютера. Такие методы позволяют осуществлять автоматический контроль истинности данных, полученных из любой информационной системы.

В результате проделанной работы был разработан алгоритм, внедрение которого позволяет распознать возможный подлог данных в клинических исследованиях на ранней стадии и предупредить его распространение.

Дальнейшей задачей является валидация описанных в таблице 1. методов на других типах данных, а также реализация на языке R новых методов контроля. На основе полученных результатов планируется написание рекомендаций по проверке данных в центре для проектной команды.

Список литературы

1. Kirkwood AA, Cox T, Hackshaw A. Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials. Clin. Trials 10(5), 783–806 (2013)
2. Martinson BC, Anderson MS, de Vries R. Scientists behaving badly. 435(7043): 737–38 (2005)
3. Buyse M, George SL, Evans S, et al. The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. Stat Med 1999; 18: 3435–51
4. Pogue JM, Devereaux PJ, Thorlund K, Yusuf S Central statistical monitoring: detecting fraud in clinical trials. Clin Trials 10: 225–235 (2013)
5. Bertram Pitt, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Susan F. Assmann, Ph.D. et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. N Engl J Med. 370 (15): 1383–1392 (2014).

К вопросу об автоматизации контроля качества доклинических исследований в сфере фармакологии

Лошманов Вадим,

Волгоградский государственный технический университет, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина, 28, тел. 89023869160.

e-mail: loshmanov.vadim17@gmail.com

Кравец Алла,

Волгоградский государственный технический университет, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина, 28.

e-mail: agk@gde.ru

Буняков Максим,

Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

e-mail: bunyakovmaxim@gmail.com

Аннотация. В рамках проведенного исследования были выявлены основные особенности доклинических исследований, которые необходимо учитывать в разработке системы контроля качества лабораторных испытаний по анализу фармакологической активности лекарственных препаратов. Разрабатываемая система позволит собрать большое количество информации по результатам проводимых исследований, в связи с чем появляется задача обработки накопленных данных. Для ее решения проведен анализ существующих методов по автоматизации лабораторных испытаний с использованием искусственного интеллекта.

Ключевые слова: фармакология, доклинические исследования, лабораторно-информационная система, искусственный интеллект.

Введение

Современному этапу развития фармакологической отрасли в России требуются обширные доклинические исследования новых лекарственных препаратов, но существующие лабораторно-информационные системы (ЛИС) по большей части направлены на автоматизацию клинических исследований, обходя стороной доклинические, что влечет за собой необходимость создания программного обеспечения лабораторий с учетом специфики фармакологической области и удовлетворяющей ее потребностям.

Цель исследования

Целью исследования является выявление проблем автоматизации процесса контроля качества доклинических исследований в сфере фармакологии. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность разработки методов автоматического и автоматизированного проведения анализа активности лекарственных препаратов и их внедрение в лабораторно-информационную систему.

Особенности доклинических лабораторных исследований

Под управлением качеством проведения доклинических испытаний понимают обеспечение надлежащего контроля качества на всех этапах процесса исследова-

ния активности лекарственных средств. При этом необходимо обеспечить наличие актуальной и исчерпывающей информации о каждом действии сотрудника лаборатории, о состоянии проб и образцов, оборудовании, используемых материалов и реагентов. Основным будет являться проверка всех проводимых процессов на соблюдение требований установленных нормативных документов.

Основными особенностями доклинических лабораторных исследований являются:

- специфика данных о химических соединениях, которые могут проявлять фармакологическую активность;
- необходимость вести журнал наблюдения за лабораторными животными;
- сложность автоматизации процесса моделирования развития различного рода патологий в лабораторных условиях;
- доклинические лабораторные испытания регламентируются своим пакетом нормативно-правовой документации;
- зачастую доклинические исследования сопряжены с бюджетным и внебюджетным финансированием, что требует предоставления определенного формата отчетности по проведенной научно-исследовательской работе.

Результаты

В ходе исследования были поставлены и решены следующие задачи:

- 1) Оценить потребность в использовании лабораторно-информационных систем для автоматизации контроля качества проведения доклинических исследований лекарственных средств;
- 2) Рассмотреть представленные на рынке ЛИС, которые возможно использовать в фармакологической отрасли;
- 3) Определить особенности доклинических исследований, которые необходимо учитывать при создании автоматизированной системы контроля качества;
- 4) Обозначить существующие проблемы и особенности внедрения ЛИС на доклиническом этапе анализа активности лекарственных средств;

5) Определить перспективы развития методов автоматизации доклинических исследований с использованием методов машинного обучения.

Заключение

С использованием ЛИС появляется возможность формирования наборов данных, необходимых для автоматизации проведения доклинических лабораторных испытаний. Например, на основе обработки результатов проведения офтальмоскопических испытаний (электроретинография, тонометрия и доплерография), используя методы машинного обучения и статистического анализа, можно построить достаточно точную модель, которая будет использована в поддержке принятия решения при определении фармакологической активности лекарственного средства.

Настоящее и будущее электронных пациентских регистров в России

Е.М. Панина

Бюро медицинской информации «РИХТ», Россия,
e-mail: ekaterina.panina@richt.ru

Т.В. Мартынюк

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Россия

В.В. Бредер

НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина, Россия

О.А. Архипова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Россия

Аннотация. Пациентские регистры – мощный многофункциональный инструмент сбора, анализа и трансляции медицинской информации. Использование регистров имеет обширные перспективы, однако их практическое внедрение и ведение сопряжено с рядом проблем. На примере внедренных авторами регистров пациентов с легочной гипертензией и раком печени освещен ряд ключевых проблем в данной сфере и рассмотрен ряд вариантов развития пациентских регистров в будущем.

Ключевые слова: пациентские регистры, информатизация здравоохранения, легочная гипертензия, рак печени.

Введение

Медицинские регистры применяются в практике здравоохранения уже более полувека. Современные регистры представляют собой электронные базы данных, в которых хранится информация о пациенте, анамнезе, диагнозе, осуществляемой медицинской помощи и т.д. – в зависимости от назначения регистра. На основе анализа данных регистров проводятся научные исследования, собирается статистика, необходимая для принятия социально-экономических решений, совершенствуются стандарты и методы диагностики и медицинской помощи. В докладе раскрываются некоторые ключевые проблемы современных регистров и намечаются перспективы их применения в будущем.

Материалы и методы

Эмпирической базой исследования послужил опыт авторов в разработке, внедрении и ведении двух крупных пациентских регистров – Всероссийского регистра легочной гипертензии (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, <http://medibase.pro>, ведется с 2012 года, более 700 пациентов) и регистра пациентов с раком печени «Прометей» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, <http://onco-test.richt.ru>, ведется с 2013 года, более 600 пациентов). Регистры представляют собой веб-базирующую систему с удобным пользовательским интерфейсом, построенную по блочно-модульному принципу, благодаря чему система обладает гибкостью и широкими возможностями для адаптации к новым задачам.

Результаты

Основные проблемы, с которыми сталкиваются практически все разработчики, владельцы и пользователи регистров – отсутствие продуктивного взаимодействия всех заинтересованных сторон в процессе создания и ведения регистров, низкая мотивация пользователей, нестабильность источников финансирования, недостаточная гибкость системной архитектуры и отсутствие информационной поддержки. Комплексные решения, которые не только позволят справиться с текущими трудностями, но и развивать регистры в будущем, предполагают активное расширение сотрудничества всех стейкхолдеров, имеющих отношение к регистрам, в том числе в сфере информационного взаимодействия, трансфера технологий, обмена опытом, развитие государственно-частного партнерства в сфере регистров, освоение новых сфер применения регистров – клинические исследования, поддержка принятия клинических решений, фармакоэкономика и т.д.

Заключение

Как и любая современная информационная система, регистр может и должен постоянно совершенствоваться, поэтому от всех специалистов, вовлеченных в создание и применение регистра, требуется прежде всего готовность и желание реагировать на меняющиеся внешние условия, искать и активно использовать новые возможности, находясь при этом в тесном сотрудничестве друг с другом.

Список литературы

1. Gliklich R., Dreyer N., Leavy M. (eds) (2014) Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 3rd edition. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality.
2. Lindoerfer D., Mansmann U. (2015) A Comprehensive Assessment Tool for Patient Registry Software Systems: The CIPROS Checklist. *Methods of information in medicine* (5), 445-453
3. Polygenis D, ed. (2013) ISPOR Taxonomy of Patient Registries: Classification, Characteristics and Terms. Lawrenceville: ISPOR.

Этические аспекты использования стандартизированного пациента для обучения и оценки профессиональных компетенций выпускника медицинского вуза

Попов А.А.,

д.м.н., и.о. заведующего кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3

Изможерова Н. В.,

д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,

Теплякова О.В.,

д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Дьяченко Е.В.,

кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии и педагогики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Давыдова Н.С.,

д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Чернядьев С.А.,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней, декан лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Автор для корреспонденции: Попов Артем Анатольевич;

e-mail: art_popov@mail.ru тел. +7-912-2497149

Финансирование. Работа не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступили: 15.10.2018

Сообщение посвящено рассмотрению этических и психологических аспектов использования стандартизированного пациента в симуляционном обучении и итоговой оценке коммуникативных и клинических компетенций студента и выпускника медицинского университета. Обсуждаются преимущества и недостатки симуляционного обучения в рамках клинических дисциплин, основанные на собственном опыте авторов по разработке, подготовке и проведению станции оценки коммуникативных навыков с привлечением стандартизированного пациента в рамках объективного структурированного клинического экзамена.

Актуальность

Проходящая реформа системы здравоохранения декларирует своей основной целью повышение качества оказания медицинской помощи, в том числе, за счет повышения уровня подготовки специалистов (WHO, 2013). Вместе с тем, всеобщая стандартизация, автоматизация, внедрение информационных технологий могут негативно влиять на гуманитарные аспекты медицинской практики (Cushing W.H., 1928).

Среди клинических навыков, необходимых для дальнейшего профессионального развития врача, одним из главных является способность создавать и поддерживать эффективное взаимодействие врача и пациента наряду с умением проводить диагностические и лечебные процедуры (Harden RM et al., 1975). Результаты независимых опросов показывают, что именно неспособность врача установить и поддержать контакт с пациентом обуславливает значительную часть жалоб и претензий к работе врачей, даже в случаях, когда формально все порядки и правила оказания медицинской помощи соблюдены (Гарина И.В. и др., 2017).

Основные проблемы взаимодействия студента и пациента

Оптимальным решением для оценки владения обсуждаемыми компетенциями студентом и выпускником вуза была бы работа с реальным пациентом, однако такой подход сталкивается с рядом серьезных препятствий.

Во-первых, в процессе освоения обсуждаемой компетенции будущий специалист должен многократно провести установление контакта, расспрос и обследование, как минимум, нескольких пациентов с определенным, наиболее социально значимым заболеванием, чтобы достаточно хорошо представлять не только наиболее типичное течение, но варианты протекания заболевания у лиц с различной коморбидной патологией, разными психотипами, темпераментами, образовательным уровнем пациентов. Вместе с тем, в условиях изменившегося законодательства при работе с реальными пациентами студенты все чаще сталкиваются с негативным отношением к ним реальных пациентов и их родственников (Дьяченко С.В. и др., 2015)

Во-вторых, реальный пациент может по-разному взаимодействовать с разными экзаменуемыми, что создаёт неравные условия для оценки умений врача.

В третьих, при общении реального пациента с большим количеством студентов увеличивается риск нарушения конфиденциальности.

В четвертых, неоднократное возвращение к озвучиванию своих проблем может оказать негативное влияние на психоэмоциональное состояние пациента.

В пятых, в условиях реформирования системы здравоохранения значительно сократились как число больных, находящихся в круглосуточном стационаре, так и сроки их пребывания, что существенно сокращает возможности установления доверительного контакта, а порой создает у пациента ощущения, что

он является не субъектом, а объектом процесса взаимодействия с медицинским специалистом (Дьяченко С.В. и др., 2015). Кроме того ко времени проведения занятия или экзамена в клинике может не оказаться достаточного числа пациентов со стандартным течением наиболее важных заболеваний, а участие имеющих пациентов существенно ограничено их состоянием здоровья и не должно оказывать негативного воздействия на них (Abrahmsen S. et al., 1983). Это положение еще более усугубляется в условиях сокращения объемов и сроков оказания помощи в условиях круглосуточного стационара

Стандартизированный пациент как способ решения проблемы обучения и оценки

В современных условиях наиболее оптимальным способом оценки готовности выпускника медицинского вуза признан Объективный Структурированный Клинический Экзамен (ОСКЭ), позволяющий на нескольких последовательных станциях оценить такие клинические навыки как способность инициировать и поддерживать коммуникацию, проводить физикальное обследование пациента, осуществлять медицинские процедуры, интерпретировать данные дополнительных методов исследования, выписывать рецепты на лекарственные средства и др. (Lane H. A., 2011)

Одним из наиболее важных этапов ОСКЭ является станция по оценке коммуникативных навыков врача во время контакта со здоровым человеком, изображающим реального пациента, как он делал бы это в реальных клинических условиях (Hubbard JP et al., 1965).

Людей, обученных изображать пациентов, для оценки умений студентов медицинских вузов стали называть стандартизированными пациентами (СП), чтобы подчеркнуть принципиально одинаковое представление случая пациента в беседе с каждым студентом (Barrows HS.; 1971; Cantrell M., 2011).

«СП - человек, тщательно подготовленный симулировать реального пациента настолько точно, что симуляцию не может заметить даже опытный клиницист». Таким образом, основная задача СП – заставить студента забыть, о том, что он находится на экзамене, и начать общение со СП в роли врача.

СП должен многократно последовательно и правдоподобно воспроизводить стандартный клинический случай, предоставляя информацию по заболеванию, и поддерживать обратную связь с экзаменуемым в форме вербальной обратной связи. СП предоставляет информацию по симулируемому заболеванию строго в соответствии с предоставленным им сценарием, которого он должен придерживаться, давая ответы на задаваемые экзаменуемым вопросы. СП должны изображать встречу каждый раз одинаковым образом, чтобы каждый студент мог побеседовать точно с таким же пациентом, как и его коллеги.

Технология симулированного обучения с использованием СП имеет целый ряд преимуществ перед рабо-

той с реальными пациентами (Silverman J. et al., 2013)

Во-первых, студент избавлен от страха реально навредить больному человеку, и может необходимое количество раз повторить необходимые ему вопросы и процедуры.

Во-вторых, разыгрываемая СП клиническая ситуация может быть выбрана исходя из плана обучения, обеспечивая, таким образом, равный доступ всех обучающихся к приобретаемым навыкам и умениям.

В третьих, СП позволяет обучить навыкам общения современных молодых людей, предпочитающих живому общению виртуальное.

В четвертых, в процессе обучения и преподаватели и студенты защищены от возможных ошибок по сохранению персональной и медицинской информации (

И наконец, в отличие от реального пациента, СП, не будучи зависимым от медицинских работников может дать свою оценку действиям экзаменуемого, когда, по завершению контакта, исходя из своего впечатления от беседы со студентом, СП заполняет структурированную контрольную карту (Сизова Г.М. и др., 2018).

Требования к подготовке стандартизированного пациента

При подборе СП первостепенное значение имеют следующие характеристики:

1. подходит на роль по возрасту, полу, физическим данным

2. пунктуальный (вовремя, всегда)
3. доступный (по телефону, электронной почте)
4. способен принимать/применять конструктивные отзывы/критику

5. готов к монотонному однотипному многочисленному воспроизведению роли

6. способен сохранять конфиденциальность

7. устойчив к эмоциональному выгоранию.

В идеале, конечная цель обучения - настолько хорошо подготовить СП, чтобы симуляцию не смог заметить даже опытный клиницист.

Заключение

Таким образом, работа СП – это тяжёлый, эмоционально затратный, но благородный труд, направленный на снижение риска попадания в систему здравоохранения людей, не способных к работе врача, вне зависимости от их теоретической подготовки. Внедрение технологии симуляционного обучения в качестве дополнения к обучению в клинике, позволит повысить качество подготовки специалистов здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrahamson S. The oral examination: the case for and against, in *Evaluating the Clinical Skills of Medical Specialists*. Evanston, IL, American Board of Medical Specialties; 1983. p. 121-4.
2. Barrows HS: *Simulated Patients: The Development and Use of a New Technique in Medical Education*. Springfield, IL, Charles C Thomas, Publisher, 1971, pp 2-15
3. Cantrell M. Simulated / standardized patients. Chapter 29 from the book "A practical guide for medical teachers" (translated from English. ed. by Z. Z. Balkenova). *Journal of Medical Education and Professional Development*, 2011 – №3. – P. 1 – 6
4. Cushing W.H. *Consecratio Medici and Other Papers. Essays*, Boston, 1928
5. Davidson RG. A point of view: oral examinations (letter). *Ann R Coll Physicians Surg Can* 1983; 16:114.
6. Davydova N., Chernyadev S. A., Makarochkin A. G., Teplyakova O. V., Popov A. A., Dyachenko E. V., Samoilenko N. In. Sonkin, A. A., Serkina, A.V., Botev N. A. Shubin L. B., Gribkov D. M. Pilot po otsenke meditsinskikh rabotnikov vladeniem navykami kommunikatsii s patsientami [Pilot evaluation of communication with patients skills of health care providers] // Materials of VIII Intern. Conf. "Rosmedobr-2017. Innovative educational technologies in medicine". 4-6 October 2017 [Electr. resource.] Access mode: <http://rosomed.ru/theses/433>
7. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, Wales PW. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014 Apr;67(4):401-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002.
8. Dyachenko S. V., Avdeyev A. I., Dyachenko V. G. Examination of latrogenia. *Khabarovsk*, 2015. 660 p.
9. Garina I. B., Plotnitsky A. N., Gurov, A. N. Osnovnye napravleniya analiza prichin neudovletvoryonnosti naselenia meditsinskoy pomoshchyu na osnove obrashcheniy grazhdan nezavisimoy otsenki kachesyva meditsinskikh uslug. *Menedzher zdravookhraneniya*. [Main Directions of the Analysis of the Reasons for the Population Dissatisfaction with Medical Aid on the Basis Of Appeals Of Citizens Of An Independent Evaluation of the Medical Institutions Service Quality. Health manager.] 2017. No. 10. P. 13-23.
10. Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of clinical competence using objective structured examination. *Br Med J* 1975; 22; 1(5955): 447-51.
11. Hubbard JP, Levit EJ, Schumacher CF, Schnabel TG. An objective evaluation of clinical competence: new techniques used by the National Board of Medical examiners. *N Engl J Med* 1965; 272: 1321-8.

12. Jayawickramarajah PT. Oral examinations in medical education. *Med Educ* 1985; 19(4): 290-3.
13. Kochkina N. N., Krasilnikova M. D., Shishkin S. V. Dostupnost' i kachestvo meditsinskoy pomoshchi po otsenke naselenia [Availability and quality of medical care in population estimates]: Preprint WP8/2015/03 / N. N. Kochkina, M. D. Krasilnikova, S. V. Shishkin ; National. research. University "Higher school of Economics". - M.: Ed. house of Higher school of Economics, 2015. - (WP8 series "State and municipal management"). 56 p.
14. Lane H. A. The rationale for using the methodology of "standardized patient" as the quality control of teaching practical skills in medical school (per.s angl. ed. S. Bulatov) *Journal of medical education and professional development*, 2011 – №3. – S. 7 - 9
15. McGuire CH. The oral examination as a measure of professional competence. *J Med Educ* 1966; 41(3):267-74.
16. Morgan MK, Irby DM (eds): *Evaluating Clinical Competence in the Health Professions*. St. Louis, MO, C. V. Mosby Co, 1978, pp 140-145
17. Official website of the League for the protection of patients' rights [Elektr. resource.] Access mode: <http://ligap.ru>
18. Official website of EACH International Association for Communication in Healthcare [Electronic resource]. Access mode: <http://www.each.eu>. (in Russian)
19. Official website Russian society of simulation training in medicine [Electronic resource]. Access mode: <http://rosomed.ru/conferences/27>. (in Russian)
20. Ross M, Carroll G, Knight J, Chamberlain M, Fothergill-Bourbonnais F, Linton J. Using the OSCE to measure clinical skills performance in nursing. *J Adv Nurs* 1988; 13(1): 45-6.
21. Silverman J., Draper J., Kurz S. *Skills for Communicating with patients*. Oxford University Press, 3ed. 2013. 670 p.
22. Sizova G. M. Davydov N., Dyachenko E. V., Samoilenko N. In. Shubin L. B., Serkin A., Bottai [Federal pilot: assessment of communication skills for initial accreditation specialist - 2018: results]. Abstracts of IX international conference "ROSOMED-2018. Innovative educational technologies in medicine" and the VII Congress of the Russian society of simulation education in medicine "ROSOMED-2018", Moscow, 10-12 October 2018 access: <http://rosomed.ru/theses/606>
23. Sizova G.M., Davydova N.S., Chernyad'yev S.A., D'yachenko E.V., Makarochkin A.G., Teplyakova O.V., Popov A.A., Samoilenko N.V., Son'kina A.A., Shubina L.B., Gribkov D.M., Serkina A.V., Bottayev N.A. Testing Of Communication Skills Assessment Station At Primary Accreditation Of Specialist – 2017 *Journal of medical education and professional development*, 2018; 1: 68-74.
24. Valberg LS, Stuart RK. A point of view: university in-training evaluation and oral examinations in internal medicine. *Annals RCPSC* 1983; 16:513-5.
25. The World Health Report 2013: research for universal health coverage. WHO, 2013. 206 p.

Анализ опыта использования стандартизированного пациента в оценке профессиональной пригодности выпускника медицинского вуза: точка зрения клинициста

А.А. Попов,

д.м.н., и.о. заведующего кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3

Автор для корреспонденции:

Попов Артем Анатольевич; e-mail: art_popov@mail.ru

Финансирование. Статья не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.10.2018

УДК 378.225:616-01 ББК 51.12

Рассматривается собственный опыт работы по подготовке и проведению станции по оценке коммуникативных навыков в структуре первичной аккредитации специалиста по трудовой функции профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)». С позиции преподавателя клинической кафедры обсуждаются вопросы выбора клинической ситуации, разработки легенды, особенности подбора и подготовки стандартизированного пациента, а также результаты пилотного проекта по использованию станции при первичной аккредитации выпускников медицинского университета.

Ключевые слова: медицинское додипломное образование. Активные формы обучения, клинические компетенции, практические навыки, взаимоотношения врача и пациента, первичная аккредитация специалиста

Введение

Реализация реформы здравоохранения сопровождается смещением акцента в оказании первичной помощи на амбулаторное звено, где врач имеет ограниченное время для расспроса и осмотра пациента, принятия диагностического и тактического решения, меньше возможностей для консультаций. Вместе с тем, сокращение объемов стационарной помощи, числа пациентов и сроков их пребывания в отделениях круглосуточного пребывания неизбежно и объективно приводят к уменьшению суммарного времени работы студентов додипломного этапа реальными пациентами. Изменение законодательной базы, менталитета пациентов и их родственников, также приводит к сокращению числа госпитализированных пациентов, дающих согласие на обследование их студентами. Однако в анкетах оценки качества медицинской помощи пациенты внимательное отношение медицинского персонала считают наиболее важным компонентом качества медицинской помощи (Дьяченко С.В. и др., 2015; Кочкина Н.Н. и др., 2015; Гарина И.В. и др., 2017).

Таким образом, повышение доступности и качества медицинской помощи для населения требуют улучшения профессиональных компетенций специалистов здравоохранения как в сфере коммуникации с пациентом, так и в области научно обоснованного принятия решений (Сизова Г.М. и др., 2017).

Обзор литературы

Одним из направлений ликвидации обсуждаемого противоречия является образовательная технология, названная «стандартизированный пациент» (СП) (Davidson RG, 1983; Barrows HS, 1971).. СП может применяться для освоения, отработки и закрепления коммуникативных навыков врача во время контакта со здоровым человеком, изображающим пациента, как он делал бы это в реальных клинических условиях (Cantrell M., 2011; Ross M et al., 1988). СП позволяет студенту не только научиться общению с пациентом, совместному принятию решений, ответам на сложные вопросы, сообщению неприятных новостей, но и приобрести опыт детализации и анализа жалоб, данных анамнеза и, в ряде случаев, осмотра пациента с наиболее актуальными и значимыми заболеваниями (Abrahmson S., 1983; Harden RM et al, 1975).

Внедрение технологии СП необходимо было проводить с учетом реалий здравоохранения России.

Методы

На первом этапе, для обоснования необходимости внедрения новой образовательной технологии необходимо было получить первичную оценку уровня владения коммуникативными навыками среди выпускников медицинских университетов. Для решения этой задачи после завершения I съезда специалистов

по коммуникативным навыкам в медицине (2 октября 2016 г., Москва), в Уральском государственном медицинском университете была сформирована междисциплинарная рабочая группа по созданию проекта экзаменационной станции. В группу вошли клинические психологи, педагоги и врачи различных специальностей. Консультативную и методическую помощь оказывали сотрудники Сеченовского Университета (Давыдова Н.С. и др., 2018).

Выбор клинической ситуации был обусловлен необходимостью избежать ограничений по типу СП (Lane H. A., 2011; McGuire CH, 1966).. Помимо оценки коммуникативных навыков, необходимо было оценить способность выпускника к сбору и детализации жалоб, анамнеза и на основе анализа полученных данных принять обоснованное решение в виде конкретных рекомендаций пациенту. Задача станции был сформулирована следующим образом: сбор анамнеза пациента в условиях первичного амбулаторно-поликлинического приема. Специфика задачи определена как дифференциальная диагностика по типу «синдрома малых признаков» и «красных флагов». В качестве клинической ситуации избрали «Анемический синдром непонятного генеза». Основная задача обучающемуся предполагала формулировку предварительного диагноза предполагаемого синдрома. Решение о внесении изменений в описание клинической картины, выбор «малых признаков». Структуру чек-листов проводили методом дельфийского консенсуса (Diamond IR et al, 2014).

В итоге, паспорт станции «Сбор анамнеза на первичном амбулаторном врачебном приеме» подразумевал симуляцию эпизода приема врача общей практики (Давыдова Н.С., и др., 2018. На визит отводилось 10 минут, в течение которых экзаменуемый должен был установить контакт с пациентом, расспросить и выслушать жалобы СП, сформулировать предварительный диагноз и объяснить доступным языком план обследования. При работе станции использовали 3 формы чек-листа, позволявших произвести количественный расчёт показателей. Чек-лист для эксперта включал дескрипторы коммуникативных навыков (в терминах модели Калгари-Кембридж) и структурированный перечень пропедевтических вопросов. Вторую оценку давал симулированный пациент, а третий чек-лист, в виде имитации электронной карты пациента заполнял сам экзаменуемый, анализируя результаты своей беседы. В 2017 г. паспорт станции был рекомендован к внедрению при первичной аккредитации специалиста по трудовой функции профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» (приказ Минтруда России от 21.03.2017 г. №293н): А/02.7 – Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания пациента.

Следующим важным этапом стал поиск, обучение и подготовка сотрудников, исполняющих роль СП. Поскольку работа СП – это тяжелый, эмоционально затратный труд, одним из требований к СП должна быть готовность к монотонному однотипному многочислен-

ному воспроизведению роли (Cantrell M., 2011). Также СП должен придерживаться своей роли и психологического типажа вне зависимости от характерологических особенностей, пола и подготовки экзаменуемого, не поддаваться на провокации последнего и, при этом, стремиться дать наиболее объективную оценку действий своего визави (Morgan MK, Irby DM, 1978). Перечисленные требования делают очевидной необходимость разработки юридических и экономических обоснований для включения должности СП в штатное расписание медицинского вуза. В свою очередь, появление новой профессии в системе медицинского образования требует разработки профессионального стандарта и программы подготовки СП.

Результаты и обсуждение

Летом 2017 г. во время первичной аккредитации специалистов здравоохранения пилотная станция по оценке коммуникативных навыков работала в двух вузах страны: ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» и ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты оценки коммуникативных и диагностических навыков выпускников, допущенных к аккредитации, описаны в ряде публикаций.

Вместе с тем, представляется необходимым дополнительно отразить с позиции клинициста впечатления от работы всех трех групп участников экзамена на описываемой станции, а именно – экзаменуемого, стандартизированного пациента и эксперта.

Экзаменуемые в подавляющем большинстве допускали одни и те же ошибки: пропускали этап самопрезентации, не давали пациенту выговориться, не обращали внимание на эмоциональное состояние СП, не предпринимали попыток успокоить пациента, испытывали затруднения при детализации жалоб, не обращали внимания на явные «красные флаги» в рассказе СП. Кроме того, легко поддавались на провокации: начинали измерять артериальное давление или температуру тела с помощью стандартного оборудования кабинета терапевта. В ряде случаев, экзаменуемые заканчивали опрос за 3 – 5 минут, не используя рационально даже то короткое время, которое выделено для проведения визита. Некоторые выпускники начинали подгонять вопросы пациенту под предполагаемый диагноз. Отмечено отсутствие у значительной части студентов четкого представления об алгоритме действий врача, принципов медицинской сортировки и маршрутизации больных при определенной клинической ситуации, назначение не нужных, а часто и не выполнимых на уровне первичной помощи обследований.

СП достаточно адекватно и объективно оценивали действия врача. В то же время СП отмечали большую нагрузку и утомление ко второй половине рабочего дня. Кроме того, СП отмечали недостаток опыта наблюдения и грамотного разбора различных ситуаций взаимодействия врача и пациента в реальной кли-

нической практике для выработки более правильного поведения в симулированных условиях.

Эксперты также испытывали определенные трудности в адекватной оценке действий экзаменуемых, отмечали несогласие с некоторыми положениями чек-листа, а также затруднялись в оценке правильности выполнения коммуникационных действий экзаменуемых. Эксперты отмечали высокую интенсивность и эмоциональную напряжённость труда СП.

На основании обсуждения результатов пилотного проекта станции, в концепцию станции и подготовки к первичной аккредитации специалистов в 2018 г. были внесены следующие изменения:

1. СП, всего 112 человек, выбранные вузами, прошли очно-заочное обучение на базах Сеченовского университета и Уральского государственного медицинского университета в апреле-июне 2018 г. и получили сертификат о допуске к работе на станции в ПАС-2018;

2. Эксперты также прошли обучающий вебинар, организованный Методическим центром аккредитации специалистов;

3. Продолжена разработка методологически выверенных и согласованных с профессиональным и образовательными стандартами клинических случаев с репрезентативной, однозначно трактуемой экспертами системой чек-листа;

Список литературы

1. Abrahamson S. The oral examination: the case for and against, in *Evaluating the Clinical Skills of Medical Specialists*. Evanston, IL, American Board of Medical Specialties; 1983. p. 121-4.
2. Barrows HS: *Simulated Patients: The Development and Use of a New Technique in Medical Education*. Springfield, IL, Charles C Thomas, Publisher, 1971, pp 2-15
3. Cantrell M. Simulated / standardized patients. Chapter 29 from the book "A practical guide for medical teachers" (translated from English. ed. by Z. Z. Balkenova). *Journal of Medical Education and Professional Development*, 2011 – №3. – P. 1 – 6
4. Davidson RG. A point of view: oral examinations (letter). *Ann R Coll Physicians Surg Can* 1983; 16:114.
5. Davydova N., Chernyadev S. A., Makarochkin A. G., Teplyakova O. V., Popov A. A., Dyachenko E. V., Samoilenko N. In. Sonkin, A. A., Serkina, A.V., Botev N. A. Shubin L. B., Gribkov D. M. Pilot po otsenke meditsinskikh rabotnikov vladeniem navykami kommunikatsii s patsientami [Pilot evaluation of communication with patients skills of health care providers] // *Materials of VIII Intern. Conf. "Rosmedobr-2017. Innovative educational technologies in medicine"*. 4-6 October 2017 [Electr. resource.] Access mode: <http://rosomed.ru/theses/433>
6. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, Wales PW. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014 Apr;67(4):401-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002.
7. Dyachenko S. V., Avdeyev A. I., Dyachenko V. G. Examination of Iatrogenia. *Khabarovsk*, 2015. 660 p.
8. Garina I. B., Plotnitsky A. N., Gurov, A. N. Osnovnye napravleniya analiza prichin neudovletvoryonnosti naselenia meditsinskoy pomoshchyu na osnove obrashcheniy grazhdan nezavisimoy otsenki kachestva meditsinskikh uslug. *Menedzher zdravookhraneniya*. [Main Directions of the Analysis of the Reasons for the Population Dissatisfaction with Medical Aid on the Basis Of Appeals Of Citizens Of An Independent Evaluation of the Medical Institutions Service Quality. Health manager.] 2017. No. 10. P. 13-23.
9. Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of clinical competence using objective structured examination. *Br Med J* 1975; 22; 1(5955): 447-51.
10. Hubbard JP, Levit EJ, Schumacher CF, Schnabel TG. An objective evaluation of clinical competence: new techniques used by the National Board of Medical examiners. *N Engl J Med* 1965; 272: 1321-8.
11. Jayawickramarajah PT. Oral examinations in medical education. *Med Educ* 1985; 19(4): 290-3.

Заключение

Результаты реализации пилотного проекта станции по оценке коммуникативных навыков в работе со СП в 2017 г. позволили предоставить убедительные основания, для расширения пилотного проекта. В 2018 г. данная станция была включена в процедуры первичной аттестации медицинских работников в 44 медицинских вузах России.

Таким образом, технология оценки профессиональной пригодности выпускника медицинского университета с помощью стандартизированного пациента представляется валидной, репрезентативной и релевантной по отношению существующим условиям реальной медицинской практики и позволяет объективно выявлять ошибки обучающихся в структурировании клинического общения с пациентом и тактике принятия клинических решений.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность за сотрудничество и радость общения всем членам рабочей группы: Сизовой Ж.М., Давыдовой Н.С., Черныдьеву С.А., Дьяченко Е.С., Макарошкину А.Г., Тепляковой О.В., Самойленко Н.В., Сонькиной А.А., Шубиной Л.Б., Грибкову Д.М., Серкиной А.В., Боттаеву Н.А.

12. Kochkina N. N., Krasilnikova M. D., Shishkin S. V. Dostupnost' i kachestvo meditsinskoy pomoshchi po otsenke naselenia [Availability and quality of medical care in population estimates]: Preprint WP8/2015/03 / N. N. Kochkina, M. D. Krasilnikova, S. V. Shishkin ; National. research. University "Higher school of Economics". - M.: Ed. house of Higher school of Economics, 2015. - (WP8 series "State and municipal management"). 56 p.
13. Lane H. A. The rationale for using the methodology of "standardized patient" as the quality control of teaching practical skills in medical school (per.s angl. ed. S. Bulatov) *Journal of medical education and professional development*, 2011 – №3. – S. 7 - 9
14. McGuire CH. The oral examination as a measure of professional competence. *J Med Educ* 1966; 41(3):267-74.
15. Morgan MK, Irby DM (eds): *Evaluating Clinical Competence in the Health Professions*. St. Louis, MO, C. V. Mosby Co, 1978, pp 140-145
16. Official website of the League for the protection of patients' rights [Elektr. resource.] Access mode: <http://ligap.ru>
17. Official website of EACH International Association for Communication in Healthcare [Electronic resource]. Access mode: <http://www.each.eu>. (in Russian)
18. Official website Russian society of simulation training in medicine [Electronic resource]. Access mode: <http://rosomed.ru/conferences/27>. (in Russian)
19. Official website I.M. Sechenov First Moscow State Medical University [Electronic resource]. Access mode: <http://do.1msmu.ru/course/view.php?id=3298>. (in Russian)
20. Ross M, Carroll G, Knight J, Chamberlain M, Fothergill-Bourbonnais F, Linton J. Using the OSCE to measure clinical skills performance in nursing. *J Adv Nurs* 1988; 13(1): 45-6.
21. Silverman J., Draper J., Kurz S. *Skills for Communicating with patients*. Oxford University Press, 3ed. 2013. 670 p.
22. Sizova G. M. Davydov N., Dyachenko E. V., Samoilenko N. In. Shubin L. B., Serkin A., Bottai [Federal pilot: assessment of communication skills for initial accreditation specialist - 2018: results]. Abstracts of IX international conference "ROSOMED-2018. Innovative educational technologies in medicine" and the VII Congress of the Russian society of simulation education in medicine "ROSOMED-2018", Moscow, 10-12 October 2018 access: <http://rosomed.ru/theses/606>
23. Sizova G.M., Davydova N.S., Chernyad'yev S.A., D'yachenko E.V., Makarochkin A.G., Teplyakova O.V., Popov A.A., Samoilenko N.V., Son'kina A.A., Shubina L.B., Gribkov D.M., Serkina A.V., Bottayev N.A. Testing Of Communication Skills Assessment Station At Primary Accreditation Of Specialist – 2017 *Journal of medical education and professional development*, 2018; 1: 68-74.
24. Valberg LS, Stuart RK. A point of view: university in-training evaluation and oral examinations in internal medicine. *Annals RCPSC* 1983; 16:513-5.
25. The World Health Report 2013: research for universal health coverage. WHO, 2013. 206 p..

Регистры пациентов и клинические исследования – возможности и риски

Андрианов Владимир Владимирович

89100028637

e-mail: andrianov@idm.institute, vvandrianov@gmail.com

Институт Междисциплинарной Медицины, Москва, Россия, 3-я Рыбинская ул., д.18/19, 107113

В современном мире проходит большое количество клинических исследований лекарственных средств. В своего жизненного цикла, клинические исследования сталкиваются с большим количеством трудностей – регуляторные требования и особенности в разных странах, этические аспекты индустрии, качество собираемых данных и конечно же вопрос набора пациентов. Вопрос набора пациентов в исследования критическим образом сказывается на скорости проведения клинических исследований. Скорость проведения клинических исследований является одним из ключевых моментов в выведении новых лекарственных средств на рынок. Мы рассматриваем регистры пациентов как один из вариантов увеличения скорости набора пациентов в клинические исследования.

Использование регистров пациентов как основы для оптимизации набора в клинические исследования имеет ряд преимуществ:

1. Низкая стоимость. Использование регистров пациентов позволяет снизить общую стоимость клинических исследований за счет идентификации подходящих пациентов по критериям включения/исключения, сбора первичной информации о пациенте, возможное уменьшение общего количества визитов пациентов в клинический центр, оптимизация тренингов персонала и общее снижение административных расходов.
2. Увеличение распространенности результатов. Использование регистров пациентов в клинических исследованиях позволяет оптимизировать критерии включения пациентов, приближает общую картину исследования к данным реальной клинической практики.
3. Ускорение набора пациентов – исследователям нет необходимости закладывать много времени на поиск и выбор пациентов, появляется возможность использовать медицинскую информацию для быстрой идентификации пациентов.
4. Улучшение отслеживаемости пациентов – возможность отследить пациента после участия в клиническом исследовании, так как его окончание не означает прекращения нахождения пациента в регистре пациентов.

Но в то же время, использование регистров пациентов для клинических исследований содержит в себе ряд рисков:

1. Качество данных регистров – к сожалению, имеющиеся на сегодня электронные системы, применяемые при построении регистров пациентов, не позволяют со 100% вероятностью гарантировать качество собираемых данных.
2. Этические аспекты – основной вопрос заключается в необходимости сбора дополнительного согласия пациентов для участия в клинических исследованиях.
3. Методологические аспекты – использование регистров пациентов в рандомизированных клинических исследованиях обеспечивает расслепление проводимой пациенту терапии.

Регистры пациентов, рандомизированные клинические исследования, скорость набора