

КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР МИРОВОГО УРОВНЯ «КУЗБАСС»  
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ КЕМГМУ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И  
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ Е.Д. ГОЛЬДБЕРГА  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»



# СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

I Международной научно-практической  
конференции

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

28 апреля 2022 года  
Кемерово

УДК 615(082)  
ББК 52.81я43  
И 730

**Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы:** материалы I Международной научно-практической конференции (Кемерово, 28 апреля 2022 г.) / отв. ред. Ю. С. Федорова, В. В. Халахин. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – 377 с.

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

**ISBN:978-5-8151-0284-2**

*Редакционная коллегия выпуска:*

д-р мед. наук **Т. В. Пьянзова**, д-р мед. наук **Д. Ю. Кувшинов**,  
канд. фарм. наук **Ю. С. Федорова**, канд. фарм. наук **В. В. Халахин**.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Аввакумова Н. П., Глубокова М. Н., Жданова А. В. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ ПЕЛОИДОВ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.....   | 7  |
| Азизова Т. М. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ.....  | 11 |
| Аскарова Р. И. ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....  | 17 |
| Бабенко Е. В., Соловьева А. П. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ.....   | 24 |
| Башмакова А. Д. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ.....  | 31 |
| Береговых Г. В., Федорова Ю. С., Денисова С. В., Суслов Н. И., Жалсрай А., Третьяк В. М., Халахин В. В., Вековцев А. А., Будаев А. В. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАМК) В ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ..... | 39 |
| Береговых Г. В., Федорова Ю. С., Кульпин П. В., Жалсрай А., Денисова С. В., Халахин В. В., Третьяк В. М., Вековцев А. А., Будаев А. В. ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАМК) В УСЛОВИЯХ МЕТОДИКИ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ».....       | 49 |
| Береговых Г. В., Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Денисова С. В., Жалсрай А., Халахин В. В., Третьяк В. М., Вековцев А. А., Будаев А. В. ОЦЕНКА ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАК МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАМК).....  | 60 |
| Блинкова П. Р. ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ, В РОЗНИЧНОМ СЕКТОРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА.....   | 68 |
| Важева О. С., Ялугина К. Я., Эшмаматов М. Ш. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ МУКОВИСЦИДОЗА.....   | 74 |
| Волкова Н. А., Шайхутдинов И. Х., Климова А. И. ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА МЯГКОВАТОГО.....  | 84 |
| Гудков А. В., Селиванов Ф. О. НОВЕЙШИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С.....   | 91 |

|   |     |
|---|-----|
| Денисова С. В., Федорова Ю. С., Береговых Г. В., Третьяк В. М., Халахин В. В., Суслов Н. И., Жалсрай А., Будаев А. В., Хромова Н. Л. ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА HEDYSARUM THEINUM KRASNOB..... | 96  |
| Довбыш Е. Р., Тюмерекова А. А. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ.....  | 101 |
| Джупаров А. С., Джупарова И. А., Ибрагимова Г. Я. ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ.....  | 106 |
| Еремеева М. С., Шахманова Л. Ш. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. ПЕРСПЕКТИВЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ.....   | 111 |
| Еремеева М. С., Шахманова Л. Ш. ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.....  | 117 |
| Жевлаков А. А., Медведева К. В. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙЗАЖ И ПРОДУКЦИЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ГБУЗ «ККЦОЗШ».....   | 122 |
| Заковряшина А. С. Нишинов А. Б. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ).....   | 130 |
| Ильюшенко Д. С. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ БЕЛОРУССКОГО ПРОИЗВОДСТВА.....   | 139 |
| Клевцова А. В. РОЛЬ СТРЕССА В РАЗВИТИИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....  | 143 |
| Кобелькова И. В., Коростелева М. М., Кобелькова М. С. НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ СПОРТСМЕНОВ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ОТНОСИТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА ЭНЕРГИИ.....   | 149 |
| Кобелькова И. В., Коростелева М. М., Кобелькова М. С. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ НУТРИТИВНЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА СПОРТСМЕНА.....   | 155 |
| Кобелькова И. В., Коростелева М. М., Кобелькова М. С. ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНОЙ АДАПТАЦИИ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ.....  | 160 |
| Корнева П. А., Старцева К. М. ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....   | 166 |
| Костыркина М. С., Гергаулова Е. В. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЯДОВ В МЕДИЦИНЕ.....  | 171 |
| Кривопалова М. А., Катунина Е. Е., Горшков Д. А. ГУМУСОНАТ КАЛИЯ – КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....  | 176 |
| Кузнецова Ю. А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ МЕТОДИК ДИАГНОСТИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ.....   | 182 |

|   |     |
|---|-----|
| Моисеенко Е. А., Бондарь В. Н. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СПОРСТМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ПЛАВАНЬЕМ.....  | 190 |
| Мухторов Б. О., Бабарахимова С. Б. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВЫХ ДЕПРЕССИЙ.....   | 196 |
| Навасардян О. Э., Бауэр Е. А. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, КАК ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ СТРЕССОРНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА.....  | 202 |
| Нуралиев Ю. Н. СУЩНОСТЬ УЧЕНИЯ МИЗАДЖА С ПОЗИЦИИ МЕДИЦИНЫ АВИЦЕННЫ И СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ.....  | 208 |
| Обрезкова М. В., Школьникова М. Н., Аверьянова Е. В., Рожнов Е. Д. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ, РЕГУЛИРУЮЩЕГО ГИПЕРВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ ПРИ COVID-19.....                               | 213 |
| Потапова М. Н. Котлярова М. Д. ИШЕМИЧЕСКОЕ И СТРЕССОРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА.....  | 220 |
| Пучков Л. С., Барешова С. Е., Купцов А. Ю. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЗАМЕДЛЕНИЮ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ.....   | 225 |
| Рохмистрова Н. С., Федорова Ю. С., Кульпин П. В., Денисова С. В., Жалсрай А., Береговых Г. В., Третьяк В. М., Халахин В. В., Хромова Н. Л. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ EURATORIUM CANNABINUM L..... | 233 |
| Сапаева Ш. А., Бакберганов П. М. ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИИ ПРИАРАЛЬЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ.....   | 237 |
| Сапрыкина Е. Д., Коженкова В. С. ИНЪЕКЦИИ КИСЛОРОДА ДЛЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ.....  | 243 |
| Севастьянова А. В., Жданова А. В., Глубокова М. Н. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКУЮ МЕМБРАНУ.....   | 248 |
| Симахина А. А., Ковальчук А. С. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРЕМЕНТАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ ГЕМОДИНАМИКИ.....   | 255 |
| Симахина А. А., Ковальчук А. С., Калинина А. Ю. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИИ САРТАНОВ.....   | 260 |
| Скворцова О. В., Мигачева Н. Б., Михайлова Е. Г. СВЕРХБЫСТРЫЙ ИНСУЛИН АСПАРТ – НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ В ДОСТИЖЕНИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ.....   | 266 |
| Султанкызы У., Табылдынова А. К. ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА КАК АНТИКОАГУЛЯНТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19.....  | 273 |
| Тамилина Н. Е., Рожненко Д. В. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРЫХ НЕ ДОКАЗАНА.....   | 289 |
| Тамилина Н. Е., Рожненко Д. В., Калинина А. Ю. СТРЕСС КАК ФАКТОР ОЖИРЕНИЯ.....  | 294 |

|   |     |
|---|-----|
| Тулуш А-Х. Ш., Панченко О. М. АКТИВАЦИЯ ЭНДОКАННАБИНОИДНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ.....  | 299 |
| Феоктистова Ю. Ю., Цыганкова В. А. ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ.....   | 305 |
| Федорова Ю. С., Береговых Г. В., Денисова С. В., Будаев А. В., Озджан А.2, Халахин В. В., Третьяк В. М. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM.....  | 315 |
| Федорова Ю. С., Береговых Г. В., Халахин В. В., Денисова С. В., Озджан А., Вальнюкова А. С., Третьяк В. М., Будаев А. В. ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM НА КАРТИНУ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС.....                                   | 322 |
| Федорова Ю. С., Денисова С. В., Суслов Н. И., Жалсрай А., Береговых Г. В., Третьяк В. М., Халахин В. В., Будаев А. В., Хромова Н. Л. ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭКСТРАКТА HEDYSARUM THEINUM KRASNOB.....                     | 327 |
| Федорова Ю. С., Кульпин П. В., Денисова С. В., Озджан А., Береговых Г. В., Будаев А. В., Третьяк В. М., Халахин В. В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТОВ КСАНТОНСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ.....                            | 333 |
| Федорова Ю. С., Кульпин П. В., Озджан А., Береговых Г. В., Денисова С. В., Третьяк В. М., Халахин В. В., Будаев А. В. ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА МАНГУСТИНА И ВЫДЕЛЕННОЙ ФРАКЦИИ КСАНТОНОВ НА ВРЕМЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ В ТЕСТЕ «ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ОТЧАЯНИЯ»..... | 342 |
| Халецкая Д. А., Шукало М. В., Круглополова А. А. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАМЯТИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОТИПОВ С ВРЕДНЫМИ ПРИВЫЧКАМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО КОРОНАВИРУСА.....   | 347 |
| Худынцев К. А., Котова Т. В., Вальнюкова А. С., Жалсрай А. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ.....   | 349 |
| Харина И. А., Джупарова И. А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКОЛОГО-ЭКОНОМЕТРИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ОЦЕНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ.....   | 355 |
| Шайкамалова Я. И. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ПРИМЕРЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ.....  | 361 |
| Хусаинова А. И., Петрухина И. К. ИЗУЧЕНИЕ ОБЪЕМОВ РЕГИОНАЛЬНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....   | 366 |
| Шамсудинова С. А. МЕЛАТОНИН В ЛЕЧЕНИИ БЕССОННИЦЫ.....   | 372 |

# ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ ПЕЛОИДОВ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Аввакумова Н. П.<sup>1</sup>, Глубокова М. Н.<sup>2</sup>, Жданова А. В.<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>заведующий кафедрой медицинской химии, д-р биол. наук,  
профессор*

*<sup>2</sup>доцент кафедры медицинской химии, канд. фарм. наук*

*<sup>3</sup>доцент кафедры медицинской химии, канд. фарм. наук*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский  
университет» Минздрава России, Россия, г. Самара*

**Аннотация:** Работа посвящена исследованию структурных характеристик гуминовых кислот пелоидов амперометрическим методом. Установлено, что гуминовые кислоты пелоидов обладают антиоксидантной активностью. Практическое использование информации о данной активности гуминовых кислот пелоидов позволит использовать их как биологически активную субстанцию лекарственных препаратов для лечения патологий, обусловленных нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза организма, обеспечит предупреждение преждевременного старения, что позволит увеличить продолжительность и повысить качество жизни.

**Ключевые слова:** гуминовые кислоты, антиоксиданты, амперометрия.

## DEVELOPMENT OF A METHOD FOR STANDARDIZATION OF MEDICINES WITH HUMIC ACIDS USING AMPEROMETRY

Avvakumova N. P.<sup>1</sup>, Glubokova M. N.<sup>2</sup>, Zhdanova A. V.<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Doctor of Biology, Professor, Head of of medical chemistry departmen*

*<sup>2</sup>Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the*

*Department of medical chemistry*

*<sup>3</sup>Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the*

*Department of medical chemistry*

*Samara State Medical University, Samara*

**Abstract:** This work sanctified to the study of humic acids an amperometric method. It was certain, that humic acids obtained from low-mineralized silt sulphide muds possess antioxidant activity. Practical use of information about this activity of humic acids will allow to use them like bioactive substance for medicines for treatment pathologies, conditioned by violation of the ORP homoeostasis of organism, that will provide the decline of morbidity, warning of senilism, what duration will allow to increase and to improve quality of life.

**Key words:** Humic acids, antioxidants, amperometry.

В живых организмах постоянно происходят процессы распада и синтеза, окисления и восстановления различных химических веществ. В результате множества биохимических реакций образуются соединения, которые по тем или иным причинам до конца не окисляются или не восстанавливаются. Это свободные радикалы, обладающие высокой реакционной способностью. Неконтролируемые свободнорадикальные реакции могут привести к повреждениям здоровых клеток. Контроль над количеством и качеством свободных радикалов обеспечивают антиоксидантные системы организма. При нарушении окислительно-восстановительного гомеостаза используются препараты – антиоксиданты как природного, так и синтетического происхождения. Интересными с этой точки зрения являются специфические органические вещества иловых сульфидных грязей, формирование которых происходит в условиях отрицательного значения редокс-потенциала [1, 2].

Пелоидотерапия считается одним из древнейших методов лечения человека от различных заболеваний, который успешно применяется в настоящее время. Лечебные грязи содержат комплекс биологически активных соединений и представляют собой уникальный источник лекарственных средств природного происхождения. В настоящее время санаторно-курортное лечение нативными грязями сталкивается с рядом проблем, среди которых – истощение запасов кондиционных пелоидов, деградация грязевых залежей вследствие изменения экологической чистоты, высокая стоимость содержания грязелечебниц. В современных экономических условиях санаторно-курортное лечение недоступно многим категориям больных [1]. Применение лечебной грязи в виде препаратов позволит осуществлять лечение во внекурортных условиях, что будет способствовать увеличению доступности пелоидотерапии для пациентов.

Новый подход к использованию лечебных грязей, а именно применение пелоидопрепаратов, призван решить вышеназванные проблемы и расширить возможности классической пелоидотерапии. Преформированная пелоидотерапия, по мнению некоторых исследователей, более эффективна по сравнению с традиционным грязелечением [3].

Нами был получен положительный результат лечения хронического простатита с помощью суппозиторий, содержащих гуминовые кислоты.

Основной трудностью на пути создания официальных гуминовых препаратов является отсутствие методов контроля производства и качества получаемого продукта. В связи с этим актуальными являются исследования по разработке методов стандартизации гуминовых кислот и лекарственных форм на их основе [4].

Целью работы явилась разработка метода количественного анализа суппозиторий с гуминовыми кислотами на основе амперометрических данных о физико-химических параметрах гуминовых кислот низкоминерализованных иловых сульфидных грязей

Для разработки метода количественного анализа гуминовых кислот в суппозиториях использовали амперометрический метод, основанный на определении суммарного содержания антиоксидантов по результатам измерения электрического тока, возникающего при электрохимическом окислении исследуемого вещества на поверхности рабочего электрода при определенном его потенциале. В условиях амперометрического детектирования хорошо окисляются соединения, содержащие гидроксильные группы, предел их обнаружения лежит в интервале  $10^{-9}$ - $10^{-12}$  г, а в благоприятных условиях некоторые соединения определяются на уровне  $10^{-15}$  г [5].

Ранее было установлено, что суммарное содержание антиоксидантов пропорционально содержанию гуминовых кислот, при этом наблюдается линейная зависимость площади пика от их количества. В этой связи мы посчитали возможным использовать стандартный образец гуминовых кислот для количественного определения их в суппозиториях.

В процессе исследования было установлено отсутствие антиоксидантных свойств у суппозиторной основы, что позволяет определять количественное содержание гуминовых кислот по содержанию суммы антиоксидантов.

Проверку правильности методики проводили на трехуровневом эксперименте по 15 последовательным определениям точно известной концентрации гуминовых кислот в суппозиториях. Таким образом, предлагается использовать амперометрию с целью количественного определения гуминовых кислот в суппозиториях по суммарному содержанию антиоксидантов. Установлено, что ошибка единичного определения не превышает 6,5 %.

#### Список литературы

1. Аввакумова, Н. П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей / Н. П. Аввакумова. –

Самара: Перспектива; СамГМУ, – 2002. – 124 с.

2. Аввакумова, Н. П., Глубокова, М. Н., Катунина, Е. Е. Исследование антиоксидантных свойств гуминовых кислот пелоидов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Самара. Том 15. – № 3 (3). – С. 1160-1162.

3. Природа защитного действия гуминовых веществ различного генеза / Н. П. Аввакумова, Е. Е. Катунина, М. А. Кривопалова, М. Н. Глубокова, А. В. Жданова, И. В. Фомин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Том 14, № 1 (8). – С. 2104-2106.

4. Глубокова, М. Н. Стандартизация биологически активной субстанции «Гуминовые кислоты пелоидов» методом спектрофотометрии / М. Н. Глубокова, А. В. Жданова, Е. Е. Катунина / Междунар. науч. конф. молодых ученых-медиков (2; 2008; Курск), 2008. – Курск. – Т. 3. – С. 275-277.

5. Яшин, А. Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках / А. Я. Яшин // Российский химический журнал. – 2008. – Т. 52, № 2. – С. 58-70.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**

Азизова Т. М.

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

*Научный руководитель – д-р фарм. наук, профессор Гладунова Е. П.*

**Аннотация:** Статья посвящена разработке организационных подходов к совершенствованию системы обеспечения медицинских

организаций товарами аптечного ассортимента, которая должна строиться на основе детального анализа факторов внешней и внутренней среды. Для оценки влияния факторов внешней среды предложено использование *TEMPLES+IM*-анализа. Для установления сильных и слабых сторон системы обеспечения медицинских организаций товарами аптечного ассортимента предложено использование SWOT-анализа, дополненного оценкой точности экспертных оценок. Предложенные подходы могут быть положены в основу разработки организационно-экономических моделей совершенствования обеспечения медицинских организаций.

**Ключевые слова:** медицинские организации, товары аптечного ассортимента, факторы внешней и внутренней среды, экспертная оценка.

## **MODERN APPROACHES TO THE INTERNAL AUDIT OF THE CIRCULATION OF MEDICAL DEVICES IN MEDICAL ORGANIZATIONS**

Azizova T. M.

*Samara State Medical University, Russia, Samara.*

*Supervisor – Doctor of Pharmacy, Professor E. P. Gladunova*

**Abstract:** The article is devoted to the development of organizational approaches to improving the system of supplying medical organizations with pharmacy products, which should be based on detailed analysis of external and internal environmental factors. The use of *TEMPLES+IM* analysis has been proposed to assess the influence of environmental factors. In order to establish the strengths and weaknesses of the system of supplying medical organizations with pharmacy assortment products, the use of SWOT-analysis is proposed, supplemented by an assessment of the accuracy of expert assessments. The proposed approaches could form the basis for developing organizational and economic models for improving the provision of health-care facilities.

**Keywords:** medical organizations, pharmacy products, factors of the external and internal environment, expert assessment.

## **Введение**

Приоритетной задачей государственной политики является обеспечение конституционных прав каждого граждан Российской Федерации в сфере охраны здоровья [1]. Обращение медицинских изделий (МИ) является обязательной частью оказания медицинской помощи. Следовательно, качество и эффективность МИ напрямую влияет на качество, эффективность и безопасность медицинской помощи. В связи с этим, целью исследования явилась разработка подходов к совершенствованию обращения МИ в медицинских организациях (МО) на основе системы внутреннего аудита.

Для реализации поставленной цели были решены следующие задачи. Проведен анализ объемов использования МИ на оказание медицинской помощи в условиях МО; анализ нарушений в сфере обращения МИ, выявляемых в ходе контрольно-надзорных мероприятий; анализ обращения МИ в МО на основе системы внутреннего аудита; разработана информационная база данных о МИ, используемых в ЛУ, для создания компьютерного модуля персонифицированного учета и контроля за движением и использованием МИ.

## **Объекты и методы исследования**

Материалами исследования явились отчеты ЛУ об объемах использования МИ; отчеты контролирующих организаций о результатах проверок; контрольные карты внутреннего аудита; анкеты. В ходе исследования использованы методы контент-анализа, структурно-логического и графического анализов, TEMPESIM и SWOT-анализы.

## **Результаты и их обсуждение**

Основными потребителями МИ являются лечебные учреждения.

Основная доля расходов МО приходится на группу расходные МИ (РМИ). Этот показатель за весь анализируемый период превышал уровень в 50 %. В 2015 г. этот показатель составлял 67,48 %, но к 2019 г. снизился на 15,3 %, что связано с внутренними особенностями деятельности МО. В среднем за анализируемый период стоимость использованных РМИ составила от 187 млн. руб. до 289 млн. руб.

С целью выявления основных проблем, был проведен анализ нарушений. Основными видами нарушений являлись: наличие МИ с истекшим сроком годности и незарегистрированных МИ; выявление МИ, не соответствующих установленным требованиям к маркировке, а также МИ в отношении которых изданы письма Росздравнадзора о приостановлении обращения и изъятии из обращения.

Для установления причин, приводящих к возникновению нарушений, было проведено анкетирование специалистов МО [2]. Специалисты выделили следующие причины: отсутствие внутренней системы обеспечения качества МИ; нарушения требований законодательства при осуществлении приемки и организации хранения МИ; слабый контроль за обеспечением качества, эффективности и безопасности МИ; отсутствие системы внутреннего аудита обращения МИ; отсутствие программы профессиональной подготовки специалистов по вопросам законодательного регулирования и обеспечения качества МИ в ЛУ. На основе результатов анкетирования была построена корреляционная матрица оценки силы взаимного влияния факторов внешней и внутренней среды.

По результатам SWOT-анализа была построена аналитическая матрица, включающая 4 зоны: сильные стороны внутренней среды ЛУ, позволяющие учитывать «возможности» макросреды; сильные стороны ЛУ, позволяющие избегать угроз со стороны макросреды; слабые стороны, не дающие возможности воспользоваться «возможностями» внешней среды; слабые стороны, которые не дают возможности противостоять «угрозам»

макросреды [3, 4].

На основе проведенного внутреннего аудита, анкетирования специалистов и комплексного TEMPESIM-SWOT анализа были установлены сильные с слабые стороны в системе обращения МИ в МО.

К слабым сторонам деятельности МО, которые не позволяют использовать возможности внешней среды и противостоять ее угрозам были отнесены: отсутствие внутренних локальных документов по организации системы обращения МИ в МО; отсутствие единых законодательных актов, определяющих исчерпывающие требования к обращению МИ в МО; отсутствие лиц, отвечающих за систему обращения МИ в МО; отсутствие в штате МО специалистов, имеющих специальную профессиональную подготовку; отсутствие разработанных методик по формированию объективной потребности в МИ; отсутствие унифицированной программно-аппаратной платформы для организации учета МИ; невозможность внедрения системы «Маркировка МИ» в МО.

На основе проведенных исследований была разработана информационная база данных о МИ, используемых при оказании медицинской помощи в условиях МО, позволяющая аккумулировать всю детальную информацию о МИ, статистические данные об оказываемых видах медицинской помощи и медицинских услугах, оперативно получать информацию из электронных баз данных.

Предлагаемая база данных использована для создания прикладной компьютерной программы, позволяющей вести персонифицированный учета и контроль за МИ в МО на всех этапах их обращения

### **Выводы**

1. Основными потребителями МИ являются МО. Объем закупаемых расходных МИ в бюджете МО превышает 50 %.

2. Анализ контрольных мероприятий позволил выявить основные виды нарушений, допускаемых МО в сфере обращения МИ: выявление

незарегистрированных МИ; МИ с истекшим сроком годности, МИ не соответствующих установленным требованиям.

3. Результаты анкетирования медицинских и фармацевтических специалистов позволили установить основные причины, приводящие к возникновению нарушений в деятельности МО: отсутствие в МО созданной внутренней системы обеспечения качества МИ; нарушения требований законодательства при осуществлении приемки и организации хранения МИ; слабый контроль за обеспечением качества, эффективности и безопасности МИ; отсутствие системы внутреннего аудита обращения МИ и программы профессиональной подготовки специалистов по вопросам законодательного регулирования и обеспечения качества МИ в МО.

4. Результаты *TEMPLESIM*-анализа и SWOT-анализа позволили разработать стратегические поля для оценки «возможностей» (O) и «угроз» (T) макросреды, а также провести оценку «сильных» (W) и «слабых» (S) сторон системы обращения МИ в ЛУ.

7. На основе проведенных исследований, сформирована информационная база данных о МИ используемых в МО для создания компьютерного модуля персонифицированного учета и контроля за МИ в МО на всех этапах их обращения: закупка, транспортировка, поступление, хранение, применение, уничтожение.

#### Список литературы

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Бешелев, С. Д., Гуревич, Ф. Г. Математико-статистические методы экспертной оценки. – М.: Статистика, 1980. – 263 с.

3. Гайдаенко, Т. А. Маркетинговое управление. – М.: Эксмо, 2008. – 508 с.

4. Евланов, Л. Г., Кутузов, В. А. Экспертные оценки в управлении. – М.: Экономика, 1978. – 133 с.

**ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И  
ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Аскарова Р. И.

*старший преподаватель*

*Ургенчский филиал Ташкентская медицинская академия,*

*Республика Узбекистан, г. Ургенч*

**Аннотация:** Туберкулез древнее коварное инфекционное заболевание, которое поражает все органы и системы человеческого организма. Туберкулезная палочка оказывает токсическое действие на организм человека. В данной статье описаны причины роста заболеваемости легочным туберкулезом. Особенности течения туберкулез, вопросы профилактики. Также описаны деструктивные формы легочного туберкулеза с множественными устойчивыми формами.

**Ключевые слова:** туберкулез, микобактерия, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, сочетанная инфекция, профилактика.

**TOXIC EFFECT OF ANALYSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION  
AND LONG TERM USE OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN  
PATIENTS WITH PULMONARE TUBERCULOSIS**

Askarova R. I.

*Senior Lecturer*

*Urgench branch of the Tashkent Medical Academy,*

*Republic of Uzbekistan, Urgench*

**Abstract:** The article considers the reasons of the tuberculosis incidence increase and peculiarities its progression as well as the issues of its

prevention. Tuberculosis is a serious social and medical problem worldwide. In the Republic of Uzbekistan, the situation with tuberculosis in the Khorezm region and in Karakalpakistan, where it has reached the epidemic, is the most disadvantaged.

**Keywords:** mycobacteria, multidrug resistant tuberculosis, multiinfection, stigma, discrimination, prevention.

Туберкулез – коварная инфекционная болезнь, которая уносит ежегодно тысячу жизней. Подъем заболеваемости туберкулезом населения за период с 1995 года по 2002 год, вызванный ухудшением экологической обстановки, снижением жизненного уровня населения, миграционными процессами, недостаточным финансированием здравоохранения, в том числе и противотуберкулезных мероприятий, привел к значительному ухудшению эпидемиологической ситуации. Так, например, в Хорезмской области в данный период наблюдался значительный стабильный рост заболеваемости туберкулезом с 70,1 случаев в 1995 году до 164,8 в 2002 году [1]. Во всем мире туберкулез остается одной из серьезных медико-социальных проблем. Эксперты Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) вынуждены признать, что это заболевание несет угрозу не только для отдельных стран, но и для всего человечества, являясь второй по значимости причиной смерти от инфекционного заболевания, уступая лишь ВИЧ/СПИДу. Будучи инфекционным заболеванием, туберкулез передается в большинстве случаев воздушно-капельным путем (95 %), чаще всего поражая легкие человека. Возбудитель заболевания, микобактерии туберкулеза, имеет 2 вида – *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид), *Mycobacterium bovis* (бычий вид). Микобактерии туберкулеза достаточно устойчивы к физическим и химическим агентам, они сохраняют жизнеспособность при очень низких температурах, а высокие температуры выдерживают в течении некоторого времени [2]. В воде она может

сохраняться в течение 150 дней, в замороженном состоянии микобактерии туберкулеза живут до 30 лет. Туберкулез известен с глубокой древности, так туберкулезные поражения обнаружены в останках человека периода неолита (5000 лет до нашей эры).

Достаточно длительное существование заболевания объясняется следующими особенностями – это широким распространением микобактерий в природе среди различных животных: земноводных, рептилий, птиц, млекопитающих; в силу длительного и хронического течения заболевания инфекция могла сохраняться и выживать в условиях изолированной жизни племен [3].

Впервые заболевания легких, сопровождающиеся легочными кровотечениями, выделением мокроты, истощением упоминаются в трудах Гиппократ, Галлена, Авиценны. За всю историю борьбы человечества с данной инфекцией можно выделить следующие этапы: открытие Робертом Кохом 1882 году возбудителя туберкулеза; 1907 году врач Пирке обосновал методику проведения туберкулиновой пробы для выявления первичного инфицирования; 1909 году ученая Манту разработала внутрикожную туберкулиновую пробу для диагностики туберкулеза у детей и подростков; 1918 год ознаменовался созданием французскими учеными А. Кальметтом и У. Гереном противотуберкулезной вакцины БЦЖ. Для диагностики и раннего выявления туберкулеза важным моментом явилось открытие Вильгельмом Рентгеном 1895 году X-лучей, что легло в основу рентгенологического метода обследования. В 30-е годы бразильский ученый М. Авгей предложил флюорографию как массовый метод обследования и раннего выявления туберкулеза легких [4].

Значительные сдвиги в лечении и профилактике туберкулеза произошли. Борьба с туберкулезом включала укрепление материально-технической базы, обеспечение лечебных учреждений кадрами и совершенствование их квалификации, проведение мероприятий,

направленных на предупреждение инфицирования и заболевания здорового населения, проведение мероприятий, направленных на уменьшение резервуара туберкулезной инфекции. Важным достижением данного периода явилась разработка диспансерного метода обслуживания населения [5].

На современном этапе Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила туберкулез глобальной проблемой человечества, что вызвано следующими причинами: Распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) к противотуберкулезным препаратам. Данная форма туберкулеза не поддается лечению обычными лекарственными препаратами против туберкулеза, кроме того больной МЛУ ТБ является источником туберкулеза уже с устойчивой формой. В борьбе против туберкулеза данной формы прогресс идет медленными темпами: три из четырех случаев заболевания МЛУ-ТБ не диагностируются, и примерно 16 000 пациентов с МЛУ-ТБ, о которых ВОЗ была извещена в 2012 году, не были зачислены на лечение. Появление и рост так называемой сочетанной инфекции, так ВИЧ инфицированные лица заболевают туберкулезом, имея иммунодепрессивное состояние организма, что обуславливает наличие не только легочных форм, но и в 30-40 % случаев внелегочные поражения ТБ костей, позвоночника, головного мозга. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 году в мире было зарегистрировано 8,6 млн. случаев заболевания туберкулезом и 1,43 млн. – смертей от этого заболевания. В том числе 320 тыс. летальных случаев – из-за ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Около одной трети населения мира инфицированы бактериями туберкулеза, но при этом риск заболевания туберкулезом составляет 10 %. При худшем раскладе, микобактерия все же вызовет заболевание и по статистике это 5 человек из 100 инфицированных. Люди с ослабленной иммунной системой, с ВИЧ, с недостаточностью

питания, диабетом или употребляющие табак, подвергаются гораздо более высокому риску заболевания, например, более 20 % случаев заболеваний туберкулезом в мире связано с курением. Рост заболевания среди детей и подростков указывает на тенденцию омоложения данного заболевания. По оценкам, в 2012 году среди детей произошло 500000 случаев заболевания и 74000 случаев смерти.

Туберкулёзная инфекция, проникая в организм ребёнка, может поражать все органы и системы, что приводит к развитию различных форм туберкулёза. Инфицированность детей, проживающих совместно с больными, в 2 раза выше, чем детей из здорового окружения. В структуре впервые заболевших детей преобладает туберкулёз органов дыхания (78 %), где основная форма – туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов. У детей частота бактериовыделения при патологии органов дыхания составляет 3,0 %. У подростков тенденция распространения туберкулёзного процесса приближается к таковой у взрослых, происходит поражение преимущественно лёгочной ткани в виде инфильтративных форм с бактериовыделением в 80 % случаев. У большинства населения существует мнение о том, что туберкулез – это проблема людей, ведущих асоциальный образ жизни. Однако, очень часто болезнь поражает вполне благополучных людей, из чего следует, что успешный социальный статус для инфекции не преграда. Интенсивный темп жизни современного общества, с большой нагрузкой на нервную систему, сопровождающийся стрессовыми состояниями, приводит к снижению защитных сил организма, что является причиной заболеваемости туберкулезом среди социально обеспеченных слоев населения.

Существующая в обществе стигма и дискриминация больных туберкулезом, негативное отношение общества к больному туберкулезу является частой причиной позднего обращения или же отказа от своевременного лечения. Тем самым, они усугубляют состояние своего

здоровья и являются распространителями инфекции для других [2]. Дискриминация является серьезным препятствием для расширения доступа людей, к различным услугам, включая медицинские», – отметил главврач Центра по профилактике и борьбе со СПИД. В рамках кампании было объявлено о новом Международном дне – Дне без дискриминации 1 марта 2014 года. Следует отметить, что День для привлечения внимания к вопросам стигмы и дискриминации на сегодня касается ВИЧ инфицированных, но и в отношении к больным туберкулезом данная проблема является актуальной [3]. Туберкулез остается одной из трех основных причин смерти среди женщин в возрасте 15-44 лет.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время особенности сложившейся ситуации по туберкулезу вызваны выше перечисленными причинами и характерны для всех стран мира. Узбекистан относится к 24 странам Европейского региона с высоким уровнем распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Так, этот показатель в 2012 году составил 20,8 %, а приобретенной – 53,6 %. В настоящее время в Узбекистане насчитывается более 8000 больных, страдающих мультирезистентной формой заболевания.

По уровню распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью Узбекистан занимает, по данным ВОЗ, лидирующее положение среди постсоветских стран. Если говорить об уровне заболеваемости туберкулезом в разрезе областей республики, то наиболее высокая заболеваемость туберкулезом отмечается в западных областях. Там заболеваемость в среднем на 10-30 % выше средних республиканских показателей. Борьба с распространяющейся инфекцией требует усилий со стороны широкого круга специалистов, законодательных и финансовых органов. Невзирая на все достижения современной медицины, практически единственным и высокоэффективным средством борьбы с туберкулезом остаются профилактические мероприятия.

Повышение осведомленности населения о первых признаках туберкулеза, эффективности своевременного лечения, профилактических мероприятий, включая отказ от табака курения, наркотиков, алкоголя, соблюдение рационального питания и физической активности.

Привлечение общественности к данному заболеванию с целью изменения отношения к проблеме, поведения и мобилизация сил общества для улучшения ситуации по туберкулезу отражено в решениях, принятых на государственном уровне. Сегодня Узбекистан имеет национальную политику формирования здорового образа жизни, вобравшую в себя лучший мировой опыт. Создана служба ФЗОЖ, представленная на национальном, областном, городском и районном уровнях. Профилактика и лечение туберкулеза являются приоритетными направлениями Государственной программы развития здравоохранения. Здоровый образ жизни и принцип солидарной ответственности человека за свое здоровье помогут изменить ситуацию с туберкулезом [4]. Пропаганда и санитарное просвещение населения должно быть направлено на целевые группы: здоровое население; население из группы риска по туберкулезу; больные туберкулезом; контактные лица; представители государственной власти; медицинские работники противотуберкулезных организаций; медицинские работники сети ПМСП; журналисты; работники системы образования; работники пенитенциарной системы; тюремное население.

Сегодня согласно оценке ВОЗ заболеваемость туберкулезом взяла курс на снижение, это означает, что мир продвигается к достижению намеченной на 2015 год «Цели тысячелетия в области по обращению вспять тенденции распространения туберкулеза». Наша страна взяла новый политический курс. для достижения поставленных целей нам необходимо сильное, здоровое поколение, которое может вести конкурентную борьбу. Мы должны помнить, что здоровая нация – это основа любого развитого, самодостаточного государства.

## Список литературы

1. Нечаева, О. Б. Мониторинг туберкулеза / О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова, Д. А. Кучерявая // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.
2. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы // Д. Ю. Рузанов, М. А. Юранова, С. В. Бутько и др.: Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров». – 2012, – СПб. – С. 233-234.
3. Стерликов, С. А. Роль активного выявления случаев туберкулеза в снижении летальности от туберкулеза / С. А. Стерликов, В. В. Тестов: Тез. Всерос. науч.-практ. конференции с международным участием «Туберкулез в XXI в.: новые задачи и современные решения». – 2016, – М. – С. 99.
4. Хоружая, Г. Н. Роль ежегодных профилактических осмотров на туберкулез в формировании эпидемиологической ситуации по туберкулезу / Г. Н. Хоружая, О. А. Овчинникова // Актуал. пробл. и перспективы развития противотуберкулезной службы в РФ: Материалы 1-го Конгресса Ассоциации «Национальная Ассоциация фтизиатров» / под ред. П. К. Яблонского. – 2012. – СПб. – С. 223-225.
5. Яблонский, П. К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития // Медицинский альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.

## **АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ**

Бабенко Е. В., Соловьева А. П.

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

Научные руководители – д-р фарм. наук, А. В. Куркина,

канд. фарм. наук, А. В. Егорова

**Аннотация:** Статья посвящена результатам комплексного исследования по обоснованию и разработке лекарственных форм на основе сырья «Мелиссы лекарственной трава». Текущий этап эксперимента развивается в двух направлениях, каждое из которых является необходимым для создания лекарственных форм и адаптации методик качественного и количественного анализа субстанций на основе травы мелиссы лекарственной. В настоящее время обоснован выбор оптимальных экстрагентов для извлечения биологически активных соединений из сырья. Кроме того, изучен наиболее эффективный метод получения жидкого экстракта из травы мелиссы лекарственной. Отдельным вопросом рассматривался подбор основы, наиболее подходящей по технологическим параметрам для лекарственных форм. Унифицированы методики анализа в ряду сырье-субстанция-лекарственная форма.

**Ключевые слова:** мелисса лекарственная, лекарственная форма, фенилпропаноиды, розмариновая кислота, стандартизация.

## **ITERMS OF THE DEVELOPMENT OF DRUG FORMS BASED ON MELISSA OFFICINALIS**

Babenko E. V., Solovieva A. P.

*Samara State Medical University*

Supervisor – Doctor of Pharmaceutical Sciences A. V. Kurkina,

PhD A. V. Egorova

**Abstract:** this paper describes the results of a combined study on the foundation and development of drug forms based on the raw materials of *Melissa officinalis*. The current stage of the experiment is developing in two directions, each of which is necessary for the development of drug forms and methods for the qualitative and quantitative analysis of substances based on the medicinal plant «*Melissa officinalis*». Currently, the choice of optimal extractive agent of

biologically active compounds from raw materials has been substantiated. In addition, the most effective method for obtaining a liquid extract from the herb *Melissa officinalis* has been studied. A particular issue was the selection of the base that is most suitable in terms of technological parameters for dosage forms. Methods of analysis in the series of raw materials-substance-dosage form have been unified.

**Keywords:** *Melissa officinalis* L. (common balm, garden balm), drug form, phenylpropanoids, rosmarinic acid, standardization.

### **Введение**

Мелисса лекарственная (*Melissa officinalis* L., сем. Губоцветные – *Lamiaceae*) с давних времен широко применяется в медицинской практике. Лекарственным растительным сырьем является трава, которая содержит различные биологически активные вещества – монотерпены эфирного масла (цитраль, гераниол, цитронеллаль и др.), фенилпропаноиды, а именно: розмариновую, хлорогеновую, кофейную кислоту, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты [2, 3].

Богатый химический состав растения обуславливает широкий спектр терапевтического действия лекарственных препаратов, обладающих седативным, иммуномодулирующим, спазмолитическим действием.

Также для мелиссы лекарственной характерно анксиолитическое действие, особенно актуальное в настоящее время. В этой связи разрабатываются условия переработки сырья для получения соответствующих препаратов, в том числе для педиатрической практики. Установлено, что данный фармакологический эффект обусловлен розмариновой кислотой, содержание которой в траве мелиссы колеблется от 0,54 % до 1,79 % [1]. На фармацевтическом рынке Российской Федерации преобладают зарубежные лекарственные средства, причем в основном в виде комбинированных препаратов. В Государственном Реестре

лекарственных средств России зарегистрированы 79 наименований лекарственных средств, в состав которых входит мелисса лекарственная. Монопрепаратов для приема внутрь на основе мелиссы лекарственной на сегодняшний день не зарегистрировано. В 2010 году был зарегистрирован отечественный комбинированный препарат «Фито Новосед», содержащий субстанцию из травы мелиссы лекарственной наряду с другими субстанциями.

**Целью** настоящей **работы** является исследования по обоснованию состава, технологии и методик качественного и количественного анализа лекарственных форм на основе жидкого экстракта травы мелиссы лекарственной.

#### **Материалы и методы исследования**

Сырье мелиссы лекарственной и субстанции на его основе анализировались методами спектрофотометрии, тонкослойной хроматографии. В исследовании применяли технологические методы получения жидкого экстракта мелиссы лекарственной, как субстанции для лекарственных форм, а также методы получения таблеток и капсул на основе жидкого экстракта мелиссы лекарственной.

#### **Результаты и их обсуждение**

В ходе текущего этапа качество сырья мелиссы лекарственной определяли по фармакопейной методике. Согласно полученным данным содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на розмариновую кислоту соответствовало референтным значениям нормативной документации. После определения содержания суммы фенилпропаноидов в сырье мелиссы лекарственной следовал этап получения жидкого экстракта на основе исследованного сырья. Проведена серия экспериментов на предмет подбора оптимального метода получения экстракта. Сырье экстрагировали методами перколяции, реперколяции по Боссину и модифицированной мацерации. В качестве экстрагента использовали 70 %

этиловый спирт. Соотношение «сырье-экстрагент» составило 1:1. Образцы экстрактов были проанализированы методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей хлороформ-этанол-вода в соотношении (26:16:3) для подтверждения наличия фенилпропаноидов. После качественной оценки полученных образцов были проведены исследования количественного содержания суммы фенилпропаноидов методом спектрофотометрии. Наибольшее содержание действующих веществ было выявлено в образце жидкого экстракта мяты перечной, полученного путем перколяции. Таким образом, в качестве действующей субстанции для создания экспериментальных образцов монопрепаратов на основе мяты перечной был выбран жидкий экстракт, полученный методом перколяции (табл.1).

**Таблица 1**

**Содержание действующих веществ в жидком экстракте мяты перечной в зависимости от метода получения**

| Способ получения жидкого экстракта на основе мяты перечной | Содержание розмариновой кислоты, % | Содержание хлорогеновой кислоты, % |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| Перколяция   | 2,09                               | 2,13                               |
| Реперколяция по Босину                                     | 1,34                               | 1,36                               |
| Модифицированная мацерация                                 | 0,79                               | 0,88                               |

На основе жидкого экстракта были разработаны образцы лекарственных форм: таблетки и капсулы. Для лекарственной формы «Капсулы» получен сухой экстракт путем нанесения жидкого на сухую основу. Проведена серия экспериментов по подбору основы сухого экстракта. В качестве вспомогательных веществ предлагались сорбит, лактоза и микрокристаллическая целлюлоза. Однако, в результате нанесения необходимый показатель сыпучести был достигнут лишь с микрокристаллической целлюлозой. Таким образом, в качестве вспомогательного вещества для сухого экстракта мяты перечной

была выбрана микрокристаллическая целлюлоза. Сухой экстракт на основе микрокристаллической целлюлозы также был проанализирован качественными и количественными методами. Содержание суммы фенилпропаноидов коррелировало в цепочке: сырье-жидкий экстракт (1:1) – сухой экстракт. Желатиновые капсулы (марка Solaray, размер «00») с сухим экстрактом Melissa получали на приборе «Урак23» [3]. Каждая капсула вмещает 0,23 г наполнителя. Масса экстрактивных веществ составила 7,2 %. Методом спектрофотометрии определено, что содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на розмариновую кислоту в одной капсуле составляет 0,03 г. Для введения жидкого экстракта в состав таблеток применяли влагоактивизированное гранулирование (ВАГ) в лабораторном дражировочном котле [5]. Наполнителем в таблетках является сорбит марки NEOSORB P 60W. Для активации формирования гранул использовали жидкий экстракт. Его разбрызгивали пульверизатором на сорбит. Загрузка дражировочного котла соответствовала оптимальной – 1/6 рабочего объема. Скорость вращения составляла 60 оборотов в минуту. Количество жидкого экстракта рассчитывали с учетом содержания суммы фенилпропаноидов в пересчете на розмариновую кислоту в полученном методом перколяции экстракте (7,8 %); средней массы таблеток (0,35 г); планируемого содержания суммы фенилпропаноидов в пересчете на розмариновую кислоту в одной таблетке (10 мг). Полученный гранулят исследовали по следующим показателям: сыпучесть (по углу естественного откоса и скорости высыпания гранулята из стандартной воронки); прессуемость (определяли насыпную плотность гранулята до утряски и после утряски, по полученным значениям рассчитывали индексы Хауснера и Карра); влажность. Дальнейшие исследования планируется посвятить разработке методик качественного и количественного определения суммы фенилпропаноидов в монопрепаратах на основе Melissa лекарственной.

Таким образом, в результате сравнения по содержанию розмариновой

кислоты в экстрактах, полученных методами перколяции и реперколяции по Босину, определено, что метод перколяции дает более высокий результат. В качестве наполнителя в таблетках предложено использовать сорбит, позволяющий получить гранулят с хорошими технологическими характеристиками. При этом показана возможность влагоактивизированного гранулирования для производства таблеток с экстрактом мяты лекарственной. В качестве наполнителя для желатиновых капсул выбрана микрокристаллическая целлюлоза. Адаптированы методики анализа в ряду сырье-субстанция-лекарственная форма. Оценка показателей качества полученных лекарственных форм подтверждает перспективность разработки и создания монопрепаратов на основе мяты лекарственной.

#### Список литературы

1. Алексеева, А. В. Мята лекарственная: перспективы использования в педиатрической практике / А. В. Алексеева, Л. И. Мазур, В. А. Куркин // Педиатрия. – 2011. – Том 90. – № 1. – С. 90-95.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации – 14-е изд. – М., 2018. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb./pharmacopeia.php>. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки», ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток», ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость», ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание», ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования».
3. Меньшутина, Н. В., Алвес, С. В., Мишина, Ю. В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Книга 1. – М.: Изд-во Бином. – 2016. – 328 с.
4. Фармакопейная статья ФС.2.5.0084.18 «Мята лекарственной трава». Режим доступа: <http://femb.ru/femb./pharmacopeia.php>.
5. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической

отрасли / Под ред. Быковского С. Н., Василенко И. А., Дёминой Н. Б., Шохина И. Е., Новожилова О. В., Мешковского А. П., Спитского О. Р. – М.: Изд-во Перо, 2015. – С. 87-122.

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ**

Башмакова А. Д.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. мед. наук, доцент Паличева Е. И.

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

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

## **BIOCHEMICAL MECHANISMS OF GLUTAMATERGIC PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF DEMENTIA**

Bashmakova A. D.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

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

**Abstract:** Disorders of glutamatergic neurotransmission play an important role in the development of many mental disorders. Neurotoxic properties of glutamate (excitotoxicity) have been proven. The study of the role of glutamate

and its connection with the clinical manifestations of the disease can serve as a basis for the development of therapies.

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

**Цель исследования** – провести анализ литературных данных о роли глутамата и нарушениях его метаболизма в развитии болезни Альцгеймера.

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

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

Глутамат – ион глутаминовой кислоты – наиболее важный возбуждающий нейротрансмиттер в биохимических процессах в нервной системе позвоночных. Это одна из двадцати аминокислот, которой принадлежит центральная роль в обмене практически всех аминокислот. Глутамат главный участник непрямого дезаминирования аминокислот, субстрат для синтеза глутатиона, транспорта аммиака к местам его обезвреживания, синтеза нуклеотидов, синтеза белка. Продуктом

декарибоксилирование глутамата является  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) – тормозной медиатор ЦНС [4, 6].

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

Передача сигнала осуществляется после слияния везикул, содержащих глутамат и/или глицин, с мембраной клетки и выделения их содержимого в синаптическую щель. Нейромедиаторы открывают ионные каналы (NMDA, AMPA, KA) и активируют рецепторы, сопряженные с G-белками (mGluR1-8) [7]. Поглощенная астроцитом глутаминовая кислота под действием глутаминсинтетазы превращается в глутамин, который затем транспортируется в нейрон и подвергается гидролизу с образованием глутамата [8]. При появлении молекул глутамата нейрон возбуждается и передает нервный импульс.

Вместе с тем при определенных условиях глутамат может проявлять эксайтотоксические (от англ.: excitotoxicity – токсичность, развивающаяся при возбуждении, действии возбуждающих аминокислот) свойства и непосредственно участвовать в остром или медленном (хроническом)

процессе нейродегенерации [6]. Глутаматопосредованная эксайтотоксичность в нейрональной дегенерации альцгеймеровского типа подтверждена экспериментально: введение эксайтотоксинов (N-метил-D-аспартата (NMDA)) приводит к нейрохимическим изменениям и некоторым клиническим симптомам, характерным для БА. Кроме того, доказано существенное снижение при БА численности глутаматных рецепторов в области гиппокампа – ключевой зоне развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, причем уровень такого снижения достоверно коррелирует с тяжестью деменции [9].

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

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

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

Для эффективной фармакологической коррекции разных этапов болезни Альцгеймера (БА) используются уже разработанные алгоритмы терапии. Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) одобрены в качестве средств первой линии стандартной терапии пациентов с легкой и умеренной БА [11]. Основным препаратом глутаматергической стратегии терапии БА является мемантин, который сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов [1, 5, 10]. Установлены хорошая переносимость препарата и отсутствие у него серьезных побочных эффектов. Мемантин блокирует каналы NMDA-

рецепторов в состоянии покоя, а при физиологическом возбуждении (после поступления сигнала) мемантин, как и магний, освобождает ионный канал, делая доступной синаптическую передачу [6]. Доклинические исследования показали, что мемантин в терапевтических дозах способен обеспечивать нейропротекцию [1]. Мемантин рекомендован для использования в качестве монотерапии или в комбинации с ИХЭ при умеренной стадии БА и в качестве монотерапии при тяжелой БА.

Определение уровня глутамата в доступном для диагностических целей материале – сыворотке крови может послужить основой для разработки новых диагностических методов дифференциальной диагностики социально значимых психических расстройств. Взаимосвязь содержания глутамата с клиническими характеристиками заболевания может послужить основой для разработки методик контроля эффективности проводимой терапии и прогноза течения болезни.

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

этого следует: концентрация глутамата в крови больных зависит от тяжести течения шизофрении и может являться дополнительным параклиническим критерием диагностики шизотипического расстройства [13].

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

### **Вывод**

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

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

### **Список литературы**

1. Гаврилова, С. И. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения / С. И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – № 116 (6). – С. 87-92.

2. Ершов, В. И. Гиперволемическая гипернатриемия в дебюте тяжелого ишемического инсульта как предиктор неблагоприятного исхода / В. И. Ершов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – № 116 (6-2). – С. 10-18.

3. Greenamyre, J. T. Quantitative autoradiographic distribution of L-[3H] glutamate-binding sites in rat central nervous system / J. T. Greenamyre, A. B. Young, J. V. Penney // Neurosci. – 1984. – № 4. – С. 2133-2144.

4. Табеева, Г. Р. Нейрокогнитивное старение и когнитивные расстройства / Г. Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – № 119 (8). – С. 160-167.

5. The glutamate story. Br. J. Pharmacol. 2006 Jan.; 147 Suppl. – S. 100-8.  
Режим доступа: <http://old.www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402093>

6. Григорова, О. В. Современные представления о патогенетической

терапии тревожных расстройств / О. В. Григорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – № 119 (10). – С. 111-120.

7. Карлов, Д. С. Моделирование структуры ионотропных глутаматных рецепторов и дизайн их лигандов, диссертация канд. хим. наук. – 2016. – С. 7-8.

8. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes / H. Monyer, R. Sprengel, R. Schoepfer et al. // Science. – 1992. – V. 256. – P. 1217-1221.

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

10. Акатинол Мемантин – модулятор глутаматергической системы в лечении деменций альцгеймеровского типа / С. И. Гаврилова, Я. Б. Калын, И. В. Колыхалов и др. // Соц. и клин. псих. – 1995. – № 2. – С. 78-89.

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

12. Гаврилова, С. И. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения / С. И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – № 121 (10-3). – С. 6-137.

13. Старостина, Е. А. Клинико-феноменологические особенности формирования идей смены пола при расстройствах шизофренического спектра / Е. А. Старостина, М. И. Ягубов // Психиатрия. – 2020. – Том 18. – № 3. – С. 22.

14. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials / B. Winblad, R. W. Jones, Y. Wirth et al. // Dement Geriatr Cogn Disord. – 200. – № 24 (1). – С. 20-27.

**ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ  
СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ  
КИСЛОТЫ (ГАМК) В ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ  
ЛАБИРИНТЕ**

Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>, Суслов Н. И.<sup>2</sup>,  
Жалсрай А.<sup>3</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Вековцев А. А.<sup>4</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Россия, г. Томск*

<sup>3</sup>*Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,  
г. Улаанбаатор*

<sup>4</sup>*ООО Артлайф, Россия, г. Томск*

**Аннотация:** Проведено исследование нейропсихотропных свойств субстанций на основе ГАМК с использованием метода изучения поведение животных в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), при пятикратном внутрижелудочном, через зонд, введении в дозах 5 г/кг, 10 г/кг.

**Ключевые слова:** нейропсихотропные свойства, ГАМК, биомасса гидролизованная сухая *Lactobacillus casei*, биомасса бактериальная селективная сухая *Lactobacillus casei*, изучение поведение животных в приподнятом крестообразном лабиринте.

**INVESTIGATION OF NEUROPSYCHOTROPIC PROPERTIES  
OF SUBSTANCES BASED ON GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID  
(GABA) IN AN ELEVATED CRUCIFORM MAZE**

Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>, Suslov N.I.<sup>2</sup>, Zhalsray  
A.<sup>3</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Vekovtsev A.A.<sup>4</sup>, Budaev A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,*

*Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

<sup>4</sup>*ООО Artlife, Russia, Tomsk*

**Abstract:** A study of the neuropsychotropic properties of substances based on GABA using the method of studying the behavior of animals in an elevated cruciform labyrinth (PCL), with a five-fold intragastric, through a probe, administered in doses of 5 g/kg, 10 g/kg.

**Keywords:** neuropsychotropic properties, GABA, hydrolyzed dry *Lactobacillus casei* biomass, bacterial selective dry *Lactobacillus casei* biomass, study of animal behavior in an elevated cruciform maze.

## **Введение**

В соответствии со статистикой около 12 % взрослого населения страдают от тревожного расстройства, и дополнительно по разным источникам от 5 до 30 % людей с этими проблемами встречаются в определенные периоды жизни. Разнообразие возможных сочетаний генетических и экологических факторов, которые являются причиной тревожных расстройств, объясняет необходимость индивидуального подхода к решению данной проблемы и большого числа эффективных и безопасных лекарственных препаратов, обладающих противотревожным (анксиолитическим) действием [1].

При тревожных состояниях наблюдается снижение ГАМК-ергической передачи в ЦНС, поэтому большинство анксиолитиков активируют тормозные процессы в мозге стимуляцией ГАМК-ергических процессов [4, 6]. Несмотря на многообразие анксиолитиков разных групп, наличие побочных эффектов и способности вызывать зависимость для ряда из них, делает необходимым продолжение поиска фармакологического препарата, обладающего мягким анксиолитическим действием. В

настоящее время все большее внимание уделяется разработке лекарственных средств, биологически активных добавок и продуктов функционального питания, способных оказывать определенную регуляцию в целом на организм или на его системы и органы и их функционирование [2, 3]. При создании продуктов нового поколения все чаще используются микроорганизмы, способные приживаться в желудочно-кишечном тракте человека.

Целью нашего исследования было определено изучение влияния ГАМК-содержащих субстанций «лизат» (ЛСГ) и «живая» (ЖСГ) на поведение животных в приподнятом крестообразном лабиринте для выявления нейрорепрогностических свойств и сравнение со стандартной ГАМК-содержащей субстанцией.

#### **Объекты и методы исследования**

Метод исследования: изучение поведения животных в приподнятом крестообразном лабиринте [5]. Объекты исследования:

- 1) ЛСГ (Биомасса гидролизованная сухая *Lactobacillus casei* ART-114 с глутаматом натрия) партия 300920;
- 2) ЖСГ (Биомасса бактериальная селективная сухая *Lactobacillus casei* ART-114 с глутаматом натрия) партия 300920;
- 3) препарат сравнения – ГАМК (основного вещества не менее 99,9 %), в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг (расчетное содержание ГАМК в дозах 5 г/кг и 10 г/кг соответственно).

Исследование проводили на мышах-самцах стока CD-1.

#### **Результаты и их обсуждение**

Анксиолитическую активность исследовали в условиях приподнятого крестообразного лабиринта, анксиогенный контекст которого основан на страхе открытого пространства и падения с высоты. Острый однократный стресс, реализуемый в приподнятом крестообразном лабиринте, позволял моделировать острую ситуативную тревожность. Степень ее выраженности

оценивалась по длительности нахождения животного в закрытых, открытых рукавах, центре лабиринта и частоте их посещения. При этом у животного была свобода выбора: оставаться в более безопасной комфортной зоне установки или осуществлять эксплоративное поведение.

Каждому животному внутри группы присваивали индивидуальный номер от 1 до 10, помечаемый с помощью меток фукорцином. Мышей распределяли на группы рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела, так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в пределах одного пола более чем на  $\pm 10\%$ . Данные (вес и номер) отобранных животных ранжировали в порядке убывания веса, используя для этого компьютерную программу Excel. Значения массы тела животных использовались для расчета доз тестируемых веществ. Отбор определенного количества тестируемого средства производили в рабочей комнате с бактерицидным рециркулятором, который обеспечивает безопасность процедур и чистоту приготовления тестируемых веществ для введения. Необходимое количество веществ для введений готовилось ежедневно. Приготовление доз основывалось на значениях доз и объеме введения, указанных ниже. Указанные дозы вводились ежедневно, в течение 5 дней.

**Таблица 1**

**Дозы, объем и способы введения исследуемых препаратов в группах мышей-самцов стока CD-1**

| Группы животных      | Количество | Препарат          | Способ введения               | Доза, объем введения                                      |
|----------------------|------------|-------------------|-------------------------------|---|
| 1 группа<br>Контроль | 10         | вода<br>очищенная | внутрижелудочно<br>через зонд | 0,2 мл / 20 г мышь  |
| 2 группа<br>ГАМК     | 10         | ГАМК              | внутрижелудочно<br>через зонд | 50 мг/кг в объеме 0,2 мл<br>воды очищенной / 20 г<br>мышь |

| Группы животных  | Количество | Препарат | Способ введения               | Доза, объем введения                                       |
|------------------|------------|----------|-------------------------------|--|
| 3 группа<br>ГАМК | 10         | ГАМК     | внутрижелудочно<br>через зонд | 100 мг/кг в объеме 0,2 мл<br>воды очищенной / 20 г<br>мышь |
| 4 группа<br>ЖСГ  | 10         | ЖСГ      | внутрижелудочно<br>через зонд | 5 г/кг в объеме 0,2 мл воды<br>очищенной / 20 г мышь       |
| 5 группа<br>ЖСГ  | 10         | ЖСГ      | внутрижелудочно<br>через зонд | 10 г/кг в объеме 0,2 мл воды<br>очищенной / 20 г мышь      |
| 4 группа<br>ЛСГ  | 10         | ЛСГ      | внутрижелудочно<br>через зонд | 5 г/кг в объеме 0,2 мл воды<br>очищенной / 20 г мышь       |
| 5 группа<br>ЛСГ  | 10         | ЛСГ      | внутрижелудочно<br>через зонд | 10 г/кг в объеме 0,2 мл воды<br>очищенной / 20 г мышь      |

Лабиринт представлял собой установку, состоящую из 4-х рукавов, каждый из которых имел размеры пола 12 x 50 см. Рукава были соединены в виде креста перпендикулярно друг к другу, образуя в центре площадку размерами 12×12 см. Пол лабиринта был сделан из прозрачного материала. Два рукава, расположенных напротив друг друга были совершенно открыты и два других с трех сторон (кроме торцевой стороны, обращенной к центру) имели стенки высотой 15 см и крышку. Весь лабиринт размещался на высоте 1 м от пола на специальной стойке. Мышь помещалась на центральную площадку, после чего в течение 5 минут регистрировали количество заходов в закрытые рукава лабиринта, выходов в открытые рукава, суммарное время пребывания в закрытых и открытых рукавах. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6,0» для Windows. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро-Уилка. Равенство выборочных средних, имеющих нормальный закон распределения, проверяли с помощью t-критерия Стьюдента, имеющих ненормальный закон распределения, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Различия определены при 0,05% уровне достоверности.

## Результаты и их обсуждение

Рефлекс предпочтения темного пространства и боязнь высоты доминировала в результирующем поведении на фоне тревоги и проявлялась избеганием открытых участков лабиринта. При снижении тревожности повышалась эффективность исследовательского поведения и увеличивалось время пребывания животных в открытых зонах лабиринта.

Результаты наблюдений занесены в таблицу 2 и приведены на рис. 1.

**Таблица 2**

### **Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на поведение мышей самцов линии CD-1 в приподнятом крестообразном лабиринте**

| Группа наблюдения, доза | 1 заход в закрытый отсек | Заходов в закрытый отсек | Среднее время захода в закрытый отсек | Суммарное время пребывания в закрытом отсеке | Суммарное время пребывания в открытом отсеке |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Контроль                | 0,8±0,8                  | 5,0±1,0                  | 90,9±13,3                             | 257,3±9,1                                    | 42,7±9,1                                     |
| ГАМК 50 мг/кг           | 10,2±3,4*                | 9,0±1,1*                 | 29,1±7,0*                             | 201,1±9,5*                                   | 98,9±9,5*                                    |
| ГАМК 100 мг/кг          | 12,3±4,0*                | 10,2±1,0*                | 32,4±4,9*                             | 185,2±10,1*                                  | 114,8±10,1*                                  |
| ЖСГ 5 г/кг              | 8,7±4,3*                 | 9,3±1,1*                 | 23,1±3,4*                             | 180,2±10,0*                                  | 119,8±10,0*                                  |
| ЖСГ 10 г/кг             | 10,2±4,6*                | 9,3±1,3*                 | 19,1±3,1*                             | 175,3±9,4*                                   | 124,7±9,4*                                   |
| ЛСГ 5 г/кг              | 10,0±3,4*                | 6,4±1,0                  | 35,7±12,6*                            | 180,9±13,5*                                  | 119,1±13,5*                                  |
| ЛСГ 10 г/кг             | 6,7±4,7                  | 6,3±1,5                  | 62,3±24,4                             | 222,1±11,2                                   | 77,9±11,2                                    |

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с группой контроля при  $P < 0,05$

Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего, которые вместе со значением n (количество вариант в группе) представлены в итоговых таблицах.

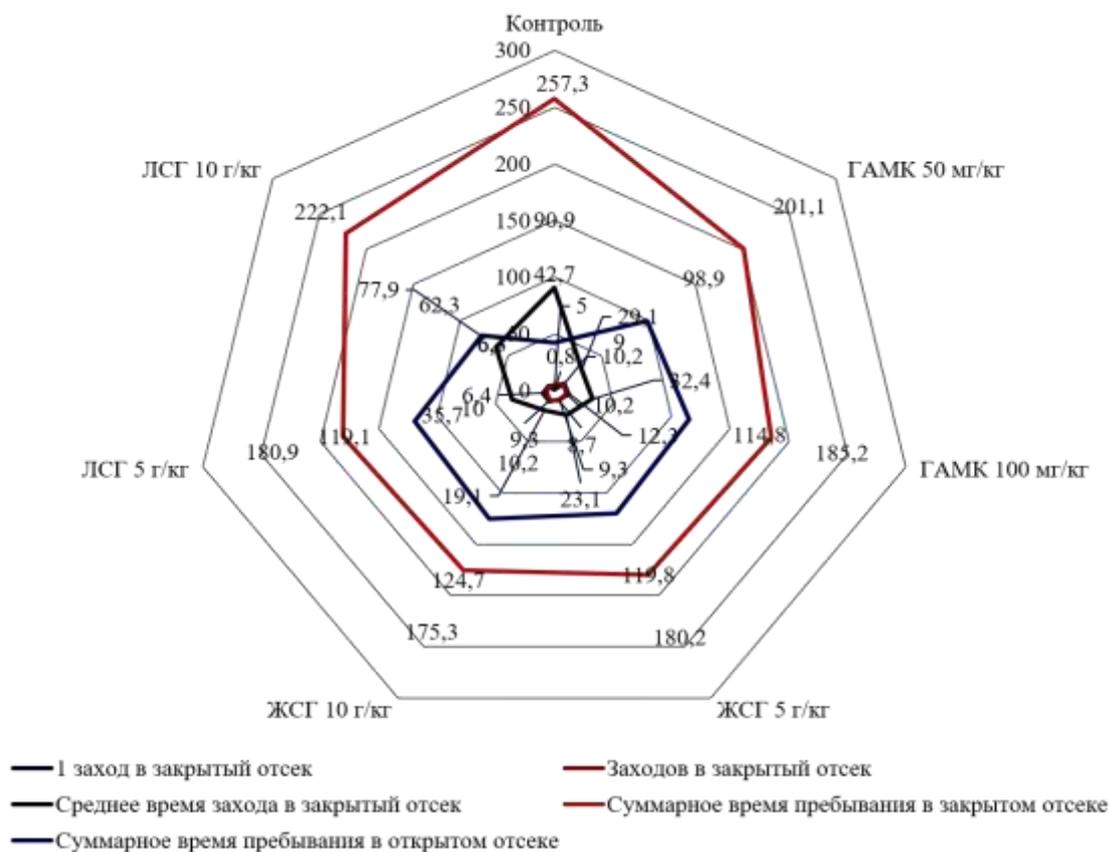


Рис. 1. Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на поведение мышей самцов линии CD-1 в приподнятом крестообразном лабиринте

Рефлекс предпочтения темного пространства и боязнь высоты доминировала в результирующем поведении на фоне тревоги и проявлялась избеганием открытых участков лабиринта. При снижении тревожности повышалась эффективность исследовательского поведения и увеличивалось время пребывания животных в открытых зонах лабиринта.

Анализируя влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на поведение мышей самцов линии CD-1 в приподнятом крестообразном лабиринте, можно сделать вывод о том, время первого захода в закрытый отсек групп, которым вводились исследуемые смеси достоверно сокращались по сравнению с препаратом сравнения. Причем для ЛСГ 10 г/кг наблюдается сокращение по сравнению с препаратом сравнения в той же дозе почти вдвое ( $6,7 \pm 4,7$  и  $12,3 \pm 4,0$  соответственно). Для ЖСГ время

первого захода в закрытый отсек с увеличением дозы увеличивается ( $8,7 \pm 4,3$  и  $10,2 \pm 4,6$  соответственно), а для ЛСГ снижается ( $10,0 \pm 3,4$  и  $6,7 \pm 4,7$  соответственно).

Количество заходов в закрытый отсек для препарата сравнения ГАМК мало зависит от дозы ( $9,0 \pm 1,1$  для дозы 50 мг/кг и  $10,2 \pm 1,0$  для дозы 100 мг/кг). Схожие показатели наблюдались и для обеих групп ЖСГ ( $9,3 \pm 1,3$  для дозы 5 г/кг и  $9,3 \pm 1,1$  для дозы 10 г/кг). Однако среднее время захода в закрытый отсек отличается значительно и составляет для ГАМК в дозе 50 мг/кг  $29,1 \pm 7,0$ , в дозе 100 мг/кг –  $32,4 \pm 4,9$ . Тогда как для ЖСГ время захода в закрытый отсек значительно меньше ( $23,1 \pm 3,4$  для 5 г/кг и  $19,1 \pm 3,1$  для дозы 10 г/кг) и для более высоких доз сравниваемых образцов разница составляет около 42 %.

Суммарное время пребывания в закрытом отсеке для ЖСГ в дозе 5 г/кг составило  $180,2 \pm 10,0$ , в дозе 10 г/кг -  $175,3 \pm 9,4$ , что меньше, чем для ГАМК ( $201,1 \pm 9,5$  для дозы 50 мг/кг и  $185,2 \pm 10,1$  для дозы 100 мг/кг). Суммарное время пребывания в открытом отсеке наоборот больше для ЖСГ ( $119,8 \pm 10,0$  для дозы 5 г/кг и  $124,7 \pm 9,4$  для дозы 5 г/кг), чем для препарата сравнения ( $114,8 \pm 10,1$  для дозы 100 мг/кг и  $98,9 \pm 9,5$  для дозы 50 мг/кг).

Количество заходов в закрытый отсек для препарата ЛСГ в исследуемых дозах 5 г/кг и 10 г/кг значительно меньше ( $6,4 \pm 1,0$  и  $6,3 \pm 1,5$  соответственно), чем для ГАМК в дозе 100 мг/кг на 31%. Среднее время захода в закрытый отсек увеличивается с  $35,7 \pm 12,6$  для дозы 5 г/кг до  $62,3 \pm 24,4$  для дозы 10 г/кг, что больше, чем у препарата сравнения.

Суммарное время пребывания в закрытом отсеке для препарата ЛСГ в дозе 5 г/кг по сравнению с контролем снижается на 27,7%, при повышении дозы вдвое изменение менее значительны - на 13,7%. В то время, как для препарата сравнения увеличение дозы с 50 мг/кг до 100 мг/кг приводит к уменьшению времени пребывания в закрытом отсеке с 21,8% до 28,0% по отношению к контролю.

В опыте животные активно перемещались из одного закрытого отсека установки приподнятого крестообразного лабиринта в другой, результатом стало повышение суммарной двигательной активности для ЖСГ и ГАМК. Увеличение количества выходов в открытые и закрытые рукава лабиринта для ЖСГ вне зависимости от дозы на 86 % по сравнению с контролем связаны с повышением локомоторной активности, что возможно связано с активацией исследовательской деятельности. Для ГАМК в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг подвижность животных увеличивается на 80,0% и на 104,0 % соответственно. Для ЛСГ вне зависимости от дозы количество выходов в открытые и закрытые рукава меньше по сравнению с контролем приблизительно на 28 %.

В условиях приподнятого крестообразного лабиринта мыши, получавшие ЛСГ 10 г/кг выбирали темное пространство, проведя в закрытых рукавах лабиринта максимальное количество времени, всего лишь на 13,6 % меньше, чем у контрольной группы. А суммарное время пребывания в открытом отсеке для животной этой группы больше, чем этот показатель в контроле, в 1,8 раза, что значительно меньше, чем для препарата сравнения (2,7 раза) и ЖСГ (2,9 раза). Лучшие показатели оказались у группы ЛСГ 10 г/кг.

### **Выводы**

Результат эксперимента в приподнятом крестообразном лабиринте показал наличие анксиолитической активности у всех исследуемых субстанций ЖСГ и ЛСГ в дозах 5 г/кг и 10 г/кг и для препарата сравнения ГАМК в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг.

Наибольшее влияние в эксперименте на ориентировочно исследовательское поведение животных и уровень тревожности наблюдалось у группы ЖСГ 10 г/кг. По показателям: заходы в закрытый отсек, среднее время захода в закрытый отсек, суммарное время пребывания в закрытом отсеке и суммарное время пребывания в закрытом отсеке

данный образец действует на уровне препарата сравнения ГАМК, более того, в трех последних позициях достоверно превосходят его.

#### Список литературы

1. Гендугов Т. А., Глушко А. А., Чиряпкин А. С., Чиряпкин В. С. Прогнозирование анксиолитического действия, опосредованного ГАМК А рецептором, методом молекулярного докинга // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. № 5. – С. 38-45.

2. Кайгородцев А. В., Суслов Н. И., Федорова Ю. С., Кульпин П. В. Влияние пропионовокислых бактерий на белковый и липидный обмены // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 45-47.

3. Кайгородцев А. В., Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Кульпин П. В. Метаболический портрет пропионовокислых бактерий // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 42-44.

4. Музыко Е. А., Перфилова В. Н. Изменение функционирования ГАМК- и дофаминергической систем у взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 4 (24). – С. 112-115.

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

6. Щербакова Т. Н., Сахарова Э. Ю. Изучение действия ГАМК И фенибута на нейрогенные констрикторные реакции сосудов мозга // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 46-51.

**ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ НА  
ОСНОВЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАМК) В  
УСЛОВИЯХ МЕТОДИКИ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»**

Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Кульпин П. В.<sup>2</sup>, Жалсрай А.<sup>3</sup>,  
Денисова С. В.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Вековцев А. А.<sup>4</sup>,  
Будаев А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

<sup>2</sup>*НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, Россия, г. Томск*

<sup>3</sup>*Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,  
г. Улаанбаатор*

<sup>4</sup>*ООО Артлайф, Россия, г. Томск*

**Аннотация:** Приведены результаты исследования нейропсихотропных свойств ГАМК-содержащих субстанций на двигательную активность в условиях методики «открытого поля» в сравнение со стандартной субстанцией.

**Ключевые слова:** нейропсихотропные свойства, ГАМК, биомасса гидролизованная сухая *Lactobacillus casei*, биомасса бактериальная селективная сухая *Lactobacillus casei*, методика «открытого поля».

**STUDY OF NEUROPSYCHOTROPIC PROPERTIES OF SUBSTANCES  
BASED ON GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA) IN THE  
CONDITIONS OF THE «OPEN FIELD» METHODOLOGY**

Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Kulpin P.V.<sup>2</sup>, Zhalsray A.<sup>3</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>,  
Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Vekovtsev A.A.<sup>4</sup>, Budaev A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

<sup>4</sup>*ООО Artlife, Russia, Tomsk*

**Abstract:** The results of the study of the neuropsychotropic properties of GABA-containing substances on motor activity in the conditions of the «open field» technique in comparison with the standard substance are presented.

**Keywords:** neuropsychotropic properties, GABA, hydrolyzed dry *Lactobacillus casei* biomass, bacterial selective dry *Lactobacillus casei* biomass, open field technique.

## **Введение**

Под психическими проблемами прежде всего подразумеваются тревожные состояния и депрессия. По статистике депрессия является третьей по распространённости болезнью в мире, а к 2030 году прогноз предполагает возможность для депрессии занять первое место. В результате глобального исследования Международной компании по сбору и анализу статистики Statista Россия оказалась четвертой в рейтинге стран, по числу жителей, испытывавших психологические проблемы в течение последнего года. В условиях пандемии растет количество психических расстройств: депрессия, тревога, что связано в том числе, с травмой изоляции [5].

Эффективные препараты, применяемые для помощи при психических проблемах, являются блокаторами специфических участков связывания, что приводит к активации ГАМК-ергической передачи и определяет наличие анксиолитического действия [3]. Весьма актуальными на сегодня являются поиск разработка лекарственных средств и продуктов функционального питания на основе бактерий – продуцентов ГАМК [1, 2].

Поэтому целью нашего исследования являлось изучение влияния ГАМК-содержащих субстанций «лизат» (ЛСГ) и «живая» (ЖСГ) на двигательную активность методикой «открытого поля» в сравнении со стандартной ГАМК-содержащей субстанцией.

## **Объекты и методы исследования**

Метод оценки двигательной активности в условиях методики «открытого поля» при пятикратном внутрижелудочном, через зонд, введении в дозах 5 г/кг, 10 г/кг, исследуемых средствах [4].

Объекты исследования: ЛСГ (Биомасса гидролизованная сухая *Lactobacillus casei* ART-114 с глутаматом натрия) партия 300920; ЖСГ (Биомасса бакт. селективная сухая *Lactobacillus casei* ART-114 с глутаматом натрия) партия 300920; препарат сравнения - ГАМК (основного вещества не менее 99,9%), в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг (расчетное содержание ГАМК в дозах 5 г/кг и 10 г/кг соответственно).

Исследование проводили на мышах-самцах стока CD-1. Животных размещали в полисульфоновых клетках (VELAZ, Чехия) со стерилизованной мелкой стружкой листовенных пород деревьев в качестве подстила и в соответствии с нормами размещения. Животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: в помещении с естественным освещением, контролируемой температурой (20-22 °С) и влажностью воздуха (не более 50 %), объем воздухообмена (вытяжка/приток) – 8:10, световой режим (день/ночь) – 1:1. Кормление животных – дважды в день. Для кормления лабораторных животных использовали стандартный гранулированный корм для грызунов, конвенциональных и SPF-категории, апирогенный, автоклавируемый (ГОСТ Р 51849-2001). Поение животных осуществляли питьевой водопроводной водой, очищенной от твердых примесей, активного хлора, органических веществ и тяжелых металлов, с последующей стерилизацией УФО. Эвтаназию мышей по окончании экспериментов осуществляли ингаляцией CO<sub>2</sub>.

Показатели двигательной активности фиксировали в установке «открытого поля», которая имеет размер 40×40×20 см, пол разделен на 16 квадратов (10×10 см) и имеет 16 отверстий диаметром 3 см и сверху освещена лампой накаливания мощностью 100 Вт, размещенной на высоте 1 м от пола

камеры [Буреш Я. и соавт., 1991; Walsh R.N., Cummins R.A., 1976]. Мышь помещалась в центр установки и в течение 3-х минут, отдельно, в первую и две последующие минуты, регистрировали количество перемещений с квадрата на квадрат (горизонтальная активность), количество вставаний на задние лапки (вертикальная активность), количество обследований отверстий (норковый рефлекс), количество обнюхиваний отверстий, количество умываний (груминг) и количество актов дефекации по количеству фекальных шариков (болюсов). Результаты первой и двух последующих минут тестирования оценивали отдельно и в сумме. Критерием седативного или стимулирующего действия ГЛФ считается достоверное изменение показателей горизонтальной и вертикальной двигательной активности. Дополнительно вычислялся коэффициент асимметрии поведения в виде отношения количества горизонтальных перемещений к общей двигательной активности, выраженного в процентах.

Каждому животному внутри группы присваивали индивидуальный номер от 1 до 10. Расчет доз тестируемых веществ производился в соответствии с массой животных. Необходимое количество веществ для введений готовилось ежедневно. Указанные дозы вводились ежедневно внутрижелудочно через зонд в течение 5 дней. Выделяли 7 групп животных.

1 группа (контроль): количество в группе 10 животных, препарат – раствор воды очищенной; доза, объем введения – 0,2 мл/20 г мышь.

2 группа (ГАМК): количество в группе 10 животных, препарат – ГАМК; доза, объем введения – 50 мг/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной/20 г мышь.

3 группа (ГАМК): количество в группе 10 животных, препарат – ГАМК; доза, объем введения – 100 мг/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной/20 г мышь.

4 группа (ЖСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЖСГ; доза, объем введения – 5 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной/20 г мышь.

5. группа (ЖСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЖСГ; доза, объем введения – 10 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной/20 г мышь.

6 группа (ЛСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЛСГ; доза, объем введения – 5 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной/20 г мышь.

7 группа (ЖСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЖСГ; доза, объем введения – 10 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной/20 г мышь.

Для всех данных применены подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего, представлены в итоговой таблице. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ «Statistica 6,0» для Windows. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро-Уилка. Равенство выборочных средних, имеющих нормальный закон распределения, проверяли с помощью t-критерия Стьюдента, имеющих ненормальный закон распределения, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Различия определены при 0,05% уровне достоверности [Гублер Е.В., 1998].

### **Результаты и их обсуждение**

Одним из наиболее информативных методов исследования на ориентировочно-исследовательскую (эксплоративную) активность животных является метод открытого поля, который был выбран нами для изучения анксиолитических свойств ГАМК-ергических препаратов.

Методика открытого поля проводится в состоянии острого стресса и позволяет определить влияние исследуемых субстанций на ориентировочно-исследовательскую активность. Два фактора: незнакомая среда и социальная изоляция, которая проявляется в извлечении животного из привычной среды обитания – являются ведущими в механизмах воздействия стресса при тестировании в открытом поле. Исследовательское (эксплоративное) поведение регулируется системами поведенческой активации и поведенческого торможения, которая включает функцию тревоги с генерализацией возбуждения, позволяет оценить страх новизны и его снижение благодаря реакции привыкания. Таким образом, оно является комплексным поведенческим шаблоном

В методике открытого поля помещению подопытных животных в незнакомые условия происходит активация поведения за счет безусловного рефлекса саморазвития, который проявляется в виде естественного любопытства. Тревога или стресс новизны усиливают активацию. Система поведенческого торможения, проявлением активности которой является тревога, влияет на показатели поведения в открытом поле двойственно: высокий уровень тревоги снижает эксплоративную активность, а низкий и средний – активируют.

Результаты исследования влияния ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на ориентировочно-исследовательское поведение подопытных животных в открытом поле приведены в таблицах 1-3.

**Таблица 1**

**Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на ориентировочно-исследовательское поведение в открытом поле у мышей – самцов линии CD-1 в первую минуту наблюдения**

| Группа наблюдения, доза | Суммарная двигательная активность | Горизонтальная активность | Вертикальная активность | Норковый рефлекс | Груминг       | Дефекация     | Коэффициент асимметрии |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|---------------|---------------|------------------------|
| Контроль                | 27,33±<br>2,76                    | 17,17±<br>2,06            | 2,83±<br>0,87           | 7,17±<br>0,6     | 0,17±<br>0,17 | 0,0±<br>0,0   | 62,4±<br>1,98          |
| ГАМК 50 мг/кг           | 28,67±<br>2,26                    | 18,17±<br>2,29            | 2,0±<br>1,13            | 8,5±<br>1,15     | 0,0±<br>0,0   | 0,0±<br>0,0   | 62,38±<br>4,45         |
| ГАМК 100 мг/кг          | 27,33±<br>3,28                    | 18,67±<br>2,25            | 1,17±<br>0,4            | 7,5±<br>1,23     | 0,0±<br>0,0   | 0,0±<br>0,0   | 68,82±<br>2,95         |
| ЖСГ 5 г/кг              | 28,5±<br>1,88                     | 21,5±<br>1,59             | 1,83±<br>0,48           | 5,17±<br>1,01    | 0,0±<br>0,0   | 0,0±<br>0,0   | 75,57±<br>3,4*         |
| ЖСГ 10 г/кг             | 39,0±<br>2,25*                    | 27,0±<br>2,56*            | 3,67±<br>1,33           | 8,17±<br>1,89    | 0,0±<br>0,0   | 0,17±<br>0,17 | 68,66±<br>4,26         |
| ЛСГ 5 г/кг              | 23,5±<br>3,32                     | 12,83±<br>2,68            | 1,33±<br>0,76           | 8,67±<br>0,99    | 0,5±<br>0,22  | 0,17±<br>0,17 | 51,73±<br>5,81         |
| ЛСГ 10 г/кг             | 25,8±<br>3,58                     | 17,4±<br>2,89             | 0,6±<br>0,6             | 7,0±<br>1,87     | 0,8±<br>0,58  | 0,0±<br>0,0   | 67,16±<br>4,78         |

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с группой контроля при  $P < 0,05$

Исследование в открытом поле дают представление о трех состояниях подопытных животных: уровне исследовательской активности; степени тревожности и смещенной активности.

Для показателей ориентировочно-исследовательского поведения наблюдается определенный профиль динамики, характеризующий значимость различных психофизиологических процессов. Тревожность проявляется преимущественно в горизонтальной активности и коэффициенте асимметрии в первую минуту наблюдения.

Как видно из таблицы 1, группы животных, получавших ГАМК в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, показатели поведения достоверно не отличались от соответствующих показателей контрольной группы. Для группы ГАМК 100 мг/кг наблюдается повышение коэффициента асимметрии на 10,3 % и горизонтальной активности на 8,7 %. При этом количество актов груминга и дефекации не увеличивается.

Наибольшее увеличение горизонтальной активности и коэффициента асимметрии, следовательно, тревожности, наблюдалось для групп ЖСГ 5 г/кг и ЖСГ 10 м/кг при сохранении количества актов груминга и дефекации в сравнении с контролем. Увеличение коэффициента асимметрии на 21,1 % для дозы ЖСГ 5 г/кг больше, чем при увеличении дозы вдвое – 10,0% для ЖСГ 10 г/кг. При сравнении горизонтальной активности наблюдается противоположная тенденция: для дозы ЖСГ 5 г/кг увеличение горизонтальной активности на 25,2 %, для дозы ЖСГ 10 г/кг – на 60,2 %.

Для субстанции ЛСГ в дозе 5 г/кг наблюдается снижение горизонтальной активности на 25,3 % и коэффициента асимметрии на 17,1 %. Число актов груминга и дефекации повышены незначительно. Для группы ЛСГ 10 г/кг горизонтальная активность и дефекация соответствует контролю. Коэффициент асимметрии превышает контроль на 7,6 %.

Таблица 2

**Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на ориентировочно-исследовательское поведение в открытом поле у мышей – самцов линии CD-1 в 2-3 минуту наблюдения**

| Группа наблюдения, доза | Суммарная двигательная активность | Горизонтальная активность | Вертикальная активность | Норковый рефлекс | Груминг       | Дефекация     | Коэффициент асимметрии |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|---------------|---------------|------------------------|
| Контроль                | 53,17±<br>5,61                    | 29,0±<br>4,5              | 4,5±<br>1,31            | 18,33±<br>4,24   | 1,0±<br>0,63  | 0,33±<br>0,33 | 51,53±<br>4,12         |
| ГАМК 50 мг/кг           | 62,0±<br>4,45                     | 37,67±<br>3,01            | 4,33±<br>1,43           | 19,0±<br>2,29    | 0,17±<br>0,17 | 0,83±<br>0,54 | 61,04±<br>2,8          |
| ГАМК 100 мг/кг          | 63,0±<br>3,25                     | 35,33±<br>3,19            | 6,0±<br>1,0             | 21,33±<br>2,39   | 0,33±<br>0,33 | 0,0±<br>0,0   | 55,64±<br>2,76         |
| ЖСГ 5 г/кг              | 64,17±<br>4,3                     | 39,67±<br>2,4*            | 5,83±<br>1,08           | 17,67±<br>2,64   | 0,33±<br>0,33 | 0,67±<br>0,49 | 61,42±<br>1,76         |
| ЖСГ 10 г/кг             | 80,5±<br>6,99*                    | 45,33±<br>4,25*           | 9,17±<br>1,06*          | 25,67±<br>3,51   | 0,0±<br>0,0   | 0,33±<br>0,21 | 56,02±<br>2,26         |
| ЛСГ 5 г/кг              | 43,17±<br>6,52                    | 23,83±<br>4,19            | 4,17±<br>1,14           | 14,67±<br>2,6    | 0,5±<br>0,22  | 0,0±<br>0,0   | 55,0±<br>4,33          |
| ЛСГ 10 г/кг             | 44,0±<br>10,09                    | 26,0±<br>6,52             | 4,6±<br>2,04            | 12,8±<br>3,4     | 0,6±<br>0,24  | 0,0±<br>0,0   | 58,78±<br>3,1          |

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с группой контроля при  $P < 0,05$

Исследовательское поведение представлено суммой норкового рефлекса, горизонтальных перемещений и вертикальной активности во 2 и 3 минуты наблюдения. избыточная тревога приводит к деформации, чаще всего – к торможению ориентировочно-исследовательского поведения с ростом немотивированных фобических или агрессивных реакций и вегетативных нарушений.

Под влиянием ЖСГ в дозе 10 г/кг (см. таблицу 2) происходит значительное возрастание общей двигательной активности (47,8 %), значительный вклад вносят увеличение горизонтальных перемещений на 56,3% и обследование норок на 40,0%, тогда как вертикальная активность возрастает в два раза по сравнению с контролем. Отмеченная тенденция свидетельствует об отсутствии нарушения ориентировочного рефлекса и

внимания подопытных мышей и возможном участии анксиолитического эффекта. Преимущественное увеличение числа горизонтальных перемещений характеризует состояние генерализации возбуждения. При этом и в первую минуту наблюдения, и в целом во время всего наблюдения в открытом поле у животных число актов груминга и дефекаций не превышали соответствующие показатели контрольной группы, что свидетельствует о том, что при применении ЖСГ 10 г/кг происходит активация исследовательского поведения без усиления тревожности и психоэмоционального напряжения.

При более низкой дозе ЖСГ 5 г/кг возрастание общей двигательной активности по сравнению с контролем составляет 20,7 % в основном за счет увеличения горизонтальной активности (36,8 %), вертикальная активность увеличивается на 29,6 %, тогда как показатели норкового рефлекса соответствуют контрольным цифрам. В целом тенденции, отмеченные для групп ЖСГ 5 г/кг и ЖСГ 10 г/кг, сопоставимы с влиянием на животных ГАМК 50 мг/кг и ГАМК 100 мг/кг.

Для групп ЖСГ, напротив, снижается суммарная двигательная активность на 18,8 % для дозы 5 г/кг и на 17,2 % для дозы 10 г/кг. Горизонтальная и вертикальная активность с увеличением дозы увеличиваются на 9,1 % и 10,1 % соответственно. Норковый рефлекс при увеличении дозы снижается на 12,7 %. Груминг и дефекация для групп ЛСГ 5 г/кг и ЛСГ 10 г/кг выше, чем для групп ЖСГ 5 г/кг и ЖСГ 10 г/кг, но не достигает контрольных значений.

**Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на ориентировочно-исследовательское поведение в открытом поле у мышей – самцов линии CD-1 в 1-3 минуту наблюдения**

| Группа наблюдения, доза | Суммарная двигательная активность | Горизонтальная активность | Вертикальная активность | Норковый рефлекс | Груминг   | Дефекация | Коэффициент асимметрии |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------|-----------|-----------|------------------------|
| Контроль                | 80,5±7,48                         | 46,17±5,3                 | 7,33±2,09               | 25,5±4,11        | 1,17±0,79 | 0,33±0,33 | 57,34±1,56             |
| ГАМК 50 мг/кг           | 90,67±6,44                        | 55,83±5,0                 | 6,33±2,46               | 27,5±3,31        | 0,17±0,17 | 0,83±0,54 | 61,54±2,83             |
| ГАМК 100 мг/кг          | 90,33±5,94                        | 54,0±4,93                 | 7,17±1,3                | 28,83±3,24       | 0,33±0,33 | 0,0±0,0   | 59,41±2,55             |
| ЖСГ 5 г/кг              | 92,67±5,62                        | 61,17±4,01                | 7,67±1,23               | 22,83±3,2        | 0,33±0,33 | 0,67±0,49 | 66,01±1,53             |
| ЖСГ 10 г/кг             | 119,5±5,46*                       | 72,33±5,35*               | 12,83±3,16              | 33,83±3,89       | 0,0±0,0   | 0,5±0,22  | 60,37±2,22             |
| ЛСГ 5 г/кг              | 66,67±8,49                        | 36,67±6,62                | 5,5±1,43                | 23,33±2,01       | 1,0±0,45  | 0,17±0,17 | 53,43±3,88             |
| ЛСГ 10 г/кг             | 69,8±13,4                         | 43,4±8,97                 | 5,2±2,6                 | 19,8±5,03        | 1,4±0,68  | 0,0±0,0   | 62,34±3,34             |

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с группой контроля при  $P < 0,05$

Курсовое введение ЖСГ в дозе 10 г/кг достоверно увеличивает суммарную двигательную активность на 48,4 % (для дозы 5 г/кг – на 15,1 %), основной вклад относится к возрастанию горизонтальной активности на 56,7 % по отношению к контролю (для ЖСГ 5г/кг – на 32,5 %).

Влияние ГАМК на ориентировочно-исследовательское поведение в открытом поле в течение 1-3 минут наблюдения приблизительно в равных пропорциях мало зависит от дозы. Суммарная двигательная активность выше контроля приблизительно на 12,5 % для обеих исследуемых доз ГАМК 50 мг/кг и ГАМК 100 мг/кг, горизонтальная активность превышает контроль приблизительно на 18,9 %. Для группы ГАМК 50 мг/кг акты дефекации выше, чем в контроле, а для дозы 100 мг/кг – ниже.

В то же время для групп ЛСГ 5 г/кг и ЛСГ 10 г/кг достоверно снижается по отношению к контрольной группе суммарная двигательная активность

мышей (на 17,2 % и 13,3 % соответственно), горизонтальная активность (на 20,6 % и 6,0 % соответственно), вертикальная активность (на 25,0 % и 29,0 % соответственно) и норковый рефлекс (на 8,5 % и 22,4 % соответственно). Подобное поведение животных под действием ГАМК-ергической субстанции ЛСГ может свидетельствовать о преобладании тормозящего, седативного эффекте.

### **Выводы**

ГАМК является тормозящим нейротрансмиттером ЦНС – снижает страх, стресс, беспокойство, регулирует влияние норадреналина, адреналина, допамина и серотонина, а также является модулятором настроения. Исследование влияния ГАМК-содержащих субстанций «лизат» (ЛСГ) и «живая» (ЖСГ) на двигательную активность методикой «открытого поля» в сравнении со стандартной ГАМК-содержащей субстанцией позволило выявить достоверные изменения.

Увеличение суммарной двигательной активности под действием ЖСГ в дозе 10 г/кг на 48,4 % превышает действие ГАМК – препарата сравнения в основном за счет возрастания горизонтальной активности (на 56,7 % по отношению к контролю). Кроме того, выявлено незначительное влияние на количество актов дефекаций и снижение груминга. Результаты исследования подтверждает анксиолитическое действие ГАМК-ергической субстанции – ЖСГ.

Отмечено достоверное снижение суммарная двигательная активность, горизонтальная активность, вертикальная активность и норковый рефлекс мышей для групп ЛСГ 5 г/кг и ЛСГ 10 г/кг, что может свидетельствовать о преобладании тормозящего, седативного эффекте.

### **Список литературы**

1. Кайгородцев А. В., Суслов Н. И., Федорова Ю. С., Кульпин П. В. Влияние пропионовокислых бактерий на белковый и липидный обмена // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты

здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 45-47.

2. Кайгородцев А. В., Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Кульпин П. В. Метаболический портрет пропионовокислых бактерий // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 42-44.

3. Саблина Л. А., Воронцов М. Ю., Быкова А. С. Анксиолитическое действие тетраозильных производных ГАМК // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2020. – С. 251.

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

5. Храмов Е. В., Иванов В. С. Современные зарубежные исследования депрессивных расстройств в период пандемии COVID-19 // Современная зарубежная психология. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 39-47.

## **ОЦЕНКА ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАК МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ (ГАМК)**

Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Суслов Н. И.<sup>2</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>, Жалсрай А.<sup>3</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Вековцев А. А.<sup>4</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

<sup>2</sup>НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Россия, г. Томск

<sup>3</sup>Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,  
г. Улаанбаатор

<sup>4</sup>ООО Артлайф, Россия, г. Томск

**Аннотация:** Проведено изучение нейропсихотропных свойств методом оценки эмоциональной активности субстанций на основе ГАМК при пятикратном внутриведении, через зонд, введении в дозах 5 г/кг, 10 г/кг.

**Ключевые слова:** нейропсихотропные свойства, ГАМК, биомасса гидролизованная сухая *Lactobacillus casei*, биомасса бактериальная селективная сухая *Lactobacillus casei*, метод оценки эмоциональной активности.

**ASSESSMENT OF EMOTIONAL ACTIVITY AS A METHOD  
STUDIES OF NEUROPSYCHOTROPIC PROPERTIES OF  
SUBSTANCES BASED ON GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA)**

Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Suslov N. I.<sup>2</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>, Zhalsray A.<sup>3</sup>,  
Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Vekovtsev A.A.<sup>4</sup>, Budaev A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo;*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine Russia,  
Tomsk*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

<sup>4</sup>*OOO Artlife, Russia, Tomsk*

**Abstract:** neuropsychotropic properties were studied by the method of assessing the emotional activity of substances based on GABA with a five-fold intragastric, through a probe, administration in doses of 5 g / kg, 10 g / kg.

**Keywords:** neuropsychotropic properties, GABA, hydrolyzed dry biomass *Lactobacillus casei*, bacterial selective dry biomass *Lactobacillus casei*, method for assessing emotional activity.

## **Введение**

К тревожным расстройствам относится группа психических расстройств, характеризующихся сильным чувством тревоги о будущих событиях и страха как реакции на происходящее в данный момент. По данным ВОЗ, около 1/3 взрослого населения стран с развитым здравоохранением принимают психофармакологические препараты, по другим данным этот показатель может быть выше [1]. Чаще всего наряду с антидепрессантами принимают при решении данной проблемы анксиолитики благодаря их эффективности, возможности снизить нежелательные эффекты, подбора индивидуального подхода к назначению лекарственных средств и большого их многообразия [4].

Наличие анксиолитического действия большинства противотревожных препаратов объясняется необратимой блокадой специфических участков связывания, приводящей к активации ГАМК-ергической передачи, что одновременно вызывает многочисленные побочные эффекты. Все вышеперечисленное делает необходимым продолжение поиска безопасного анксиолитика [2, 3].

Целью нашего исследования было изучение влияния ГАМК-содержащих субстанций «лизат» (ЛСГ) и «живая» (ЖСГ) на эмоциональную активность по методу J. Brady, W. Nauta после исследования в открытом поле в сравнении со стандартной ГАМК-содержащей субстанцией.

### **Объекты и методы исследования**

Метод оценки эмоциональной активности при пятикратном внутрижелудочном, через зонд, введении в дозах 5 г/кг, 10 г/кг, исследуемых средствах.

Объекты исследования: ЛСГ (Биомасса гидролизованная сухая *Lactobacillus casei* ART-114 с глутаматом натрия) партия 300920; ЖСГ (Биомасса бакт. селективная сухая *Lactobacillus casei* ART-114 с глутаматом натрия) партия 300920; препарат сравнения – ГАМК (основного вещества не

менее 99,9 %), в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг (расчетное содержание ГАМК в дозах 5 г/кг и 10 г/кг соответственно).

Эмоциональную реакцию исследовали полуколичественным методом оценки эмоциональной активности подопытных животных по 7 видам воздействий. Каждая реакция оценивалась по 4-х бальной системе (критерии показателей оценки приведены ниже), после чего все баллы суммировались в общую оценку эмоциональной реакции. Эмоциональная реакция животных регистрировалась после изучения ориентировочно-исследовательского поведения в открытом поле. Учитывалась сумма баллов по всем показателям для каждого животного в отдельности. Эмоциональную активность мышей исследовали после пятикратного введения исследуемых субстанций и препарата сравнения. Результаты сравнивали с показателями в контрольной группе [5].

Каждому животному внутри группы присваивали индивидуальный номер от 1 до 10, помечаемый с помощью меток фукорцином. Мышей распределяли на группы рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела, так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в пределах одного пола более чем на  $\pm 10\%$ . Значения массы тела животных использовались для расчета доз тестируемых веществ. Необходимое количество веществ для введений готовилось ежедневно. Указанные дозы вводились ежедневно, в течение 5 дней. Выделяли 7 групп животных.

1 группа (контроль): количество в группе 10 животных, препарат – раствор воды очищенной; способ введения – внутрижелудочно через зонд; доза, объем введения – 0,2 мл / 20 г мышь.

2 группа (ГАМК): количество в группе 10 животных, препарат – ГАМК; способ введения – внутрижелудочно через зонд; доза, объем введения – 50 мг/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной / 20 г мышь.

3 группа (ГАМК): количество в группе 10 животных, препарат – ГАМК; способ введения – внутривентрикулярно через зонд; доза, объем введения – 100 мг/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной / 20 г мышь.

4 группа (ЖСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЖСГ; способ введения – внутривентрикулярно через зонд; доза, объем введения – 5 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной / 20 г мышь.

5. группа (ЖСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЖСГ; способ введения – внутривентрикулярно через зонд; доза, объем введения – 10 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной / 20 г мышь.

6 группа (ЛСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЛСГ; способ введения – внутривентрикулярно через зонд; доза, объем введения – 5 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной / 20 г мышь.

7 группа (ЖСГ): количество в группе 10 животных, препарат – ЖСГ; способ введения – внутривентрикулярно через зонд; доза, объем введения – 10 г/кг в объеме 0,2 мл воды очищенной / 20 г мышь.

Для всех данных применены подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего, представлены в итоговой таблице. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ «Statistica 6,0» для Windows. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро-Уилка. Равенство выборочных средних, имеющих нормальный закон распределения, проверяли с помощью t-критерия Стьюдента, имеющих ненормальный закон распределения, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Различия определены при 0,05% уровне достоверности.

### **Результаты и их обсуждение**

Для изучения анксиолитических свойств ГАМК-ергических препаратов выбраны современные информативные методы, к которым относится оценка эмоциональной активности по методу J. Brady, W. Nauta. Исследование этим методом проводилось после проведения метода «открытого поля», который

проводится в состоянии типичный острого стресса и эмоционально индифферентных условиях. Повышенная психоэмоциональная нагрузка генерализует возбуждения, влияет на тревожность, в результате эмоциональная реакция может усиливаться. С другой стороны, за счет привыкания эта реакция может снижаться. Эмоциональная реакция является результатом взаимодействия двух схем поведения: реакции безусловного избегания и уровня тревожности. Показатели эмоциональной реакции животных приведены в таблице 1 и на рис. 1.

**Таблица 1**

**Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на эмоциональную реакцию мышей после проведения исследования в открытом поле**

| Группа наблюдения, доза | Суммарная активность | Захват в клетке | Захват на поверхности | Тонус мышц   | Приближение пинцета | Толчок пинцетом | Писк         |
|-------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|--------------|---------------------|-----------------|--------------|
| Контроль                | 4,9±<br>0,28         | 0,3±<br>0,15    | 1,0±<br>0,15          | 1,6±<br>0,16 | 0,5±<br>0,17        | 0,8±<br>0,25    | 0,5±<br>0,22 |
| ГАМК 50 мг/кг           | 4,5±<br>0,27         | 0,7±<br>0,15    | 0,7±<br>0,15          | 1,0±<br>0,0  | 0,6±<br>0,16        | 0,8±<br>0,13    | 0,7±<br>0,15 |
| ГАМК 100 мг/кг          | 4,1±<br>0,35         | 0,5±<br>0,17    | 0,5±<br>0,17          | 1,0±<br>0,0  | 0,6±<br>0,16        | 0,8±<br>0,13    | 0,7±<br>0,15 |
| ЖСГ 5 г/кг              | 5,9±<br>0,46         | 1,0±<br>0,15    | 1,4±<br>0,22          | 0,9±<br>0,1  | 0,9±<br>0,18        | 0,8±<br>0,13    | 0,9±<br>0,18 |
| ЖСГ 10 г/кг             | 7,0±<br>0,29*        | 1,0±<br>0,15    | 1,9±<br>0,23          | 1,2±<br>0,13 | 1,0±<br>0,15        | 0,9±<br>0,1     | 0,8±<br>0,13 |
| ЛСГ 5 г/кг              | 3,9±<br>0,38         | 0,4±<br>0,16    | 0,8±<br>0,2           | 0,8±<br>0,2  | 0,6±<br>0,16        | 0,5±<br>0,17    | 0,5±<br>0,22 |
| ЛСГ 10 г/кг             | 3,3±<br>0,3          | 0,2±<br>0,13    | 0,7±<br>0,15          | 0,6±<br>0,16 | 0,4±<br>0,16        | 0,7±<br>0,15    | 0,4±<br>0,16 |

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении с группой контроля при  $P < 0,05$

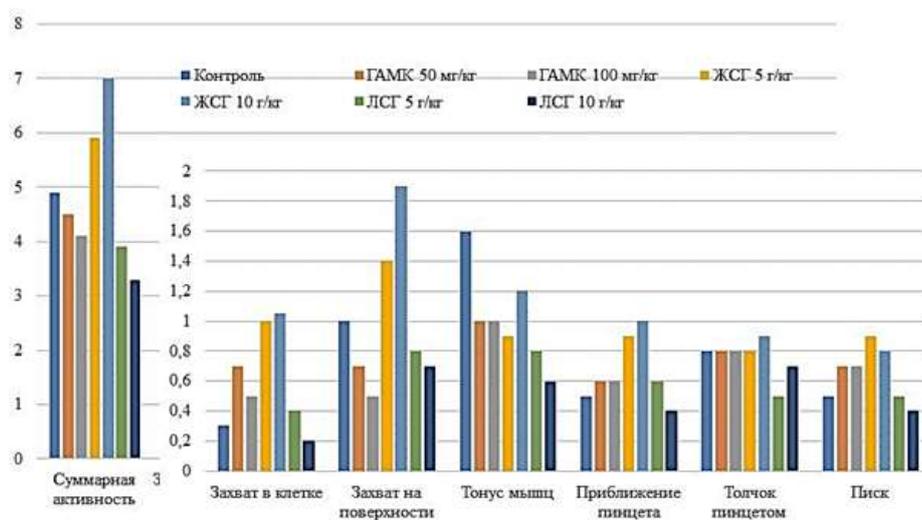


Рис.1. Влияние ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций на эмоциональную реакцию мышей после проведения исследования в открытом поле

По результатам исследования влияние ГАМК-ергических субстанций на эмоциональную реакцию мышей после проведения исследования в открытом поле можно отметить, что все исследованные образцы влияют на суммарную активность в разной степени и разнонаправленно. Меньше всего изменений данного показателя по сравнению с контролем наблюдаются для ГАМК в дозе 10 г/кг, что проявляется снижением активности на 8,2 %, а при снижении дозы в два раза понижение суммарной активности увеличивается до 16,3 %. Аналогичная дозозависимая тенденция наблюдается для ЛСГ – снижение суммарной активности на 20 % и 30 % для доз 5 г/кг и 10 г/кг соответственно. Сниженная эмоциональная реакция относительно контрольных показателей объясняется ослаблением симптомов тревоги и, следовательно, анксиолитическим эффектом.

При сравнении критериев, которые фиксировались в ходе исследования, оказалось, что для трех – захват на поверхности, толчок пинцетом и тонус мышц соответствующие значения ниже контрольных, причем для последнего показателя значения ниже в два раза. Остальные показатели мало отличаются от показателей контрольной группы.

Для всех определяемых критериев, кроме толчка пинцетом, показатели ЛСГ в большей дозе 10 г/кг ниже, чем для группы ЛСГ с дозой 5 г/кг.

Наибольшее отклонение от показателей контрольной группы в сторону повышения суммарной активности показали группы ЖСГ в дозах 5 г/кг и 10 г/кг (20 % и 42,9 % соответственно). Дозозависимый эффект ярко выражен. При увеличении концентрации ЖСГ в два раза наблюдается снижение суммарной активности более, чем вдвое.

Критерии определения эмоциональной реакции мышей под влиянием ЖСГ увеличиваются по критериям захват в клетке более, чем в три раза. Для захвата на поверхности ЖСГ увеличивает в 1,4 и 1,9 раза от контрольных показателей в зависимости от дозы. Еще для 2 критерия – приближение пинцета и писк под влиянием ЖСГ увеличивается приблизительно вдвое. А показатель толчок пинцетом в этих условиях не меняется. Исключение составляет тонус мышц, для которого наблюдается снижается на 43,8 % и 25 % (дозы 5 г/кг и 10 г/кг соответственно). Исходя из этого можно сказать, что ЖСГ проявляет психостимулирующие свойства.

### **Введение**

Исследование влияния ГАМК и ГАМК-содержащих субстанций – ЖСГ и ЛСГ на эмоциональную реакцию мышей после проведения исследования в открытом поле по методу I. Brady, W. Nauta в модификации для мышей выявлены достоверные изменения. Достоверное повышение на 42 % по сравнению с контролем и препаратом сравнения, который уменьшает суммарную активность, показала субстанция ЖСГ в дозе 10 г/кг. В более низкой дозе (5 г/кг) влияние ЖСГ меньше и составляет 20 %. ЛСГ 10 г/кг показала высокую анксиолитическую активность, снижая суммарную активность на 30,6 % по сравнению с контролем и на 26,8 % по сравнению с препаратом сравнения.

### **Список литературы**

1. Гендугов Т. А., Глушко А. А., Чиряпкин А. С., Чиряпкин В. С. Прогнозирование анксиолитического действия, опосредованного ГАМК А

рецептором, методом молекулярного докинга // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. № 5. – С. 38-45.

2. Кайгородцев А. В., Суслов Н. И., Федорова Ю. С., Кульпин П. В. Влияние пропионовокислых бактерий на белковый и липидный обмены // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 45-47.

3. Кайгородцев А. В., Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Кульпин П. В. Метаболический портрет пропионовокислых бактерий // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий. материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 42-44.

4. Саблина Л. А., Воронцов М. Ю., Быкова А. С. Анксиолитическое действие тетраозильных производных ГАМК // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2020. – С. 251.

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

**ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ, В РОЗНИЧНОМ СЕКТОРЕ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

Блинкова П. Р.

*аспирант кафедры управления экономики фармации*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

Научные руководители – д-р фарм. наук, доцент Петрухина И. К.,  
д-р мед. наук, профессор Лебедев П. А.

**Аннотация:** Целью исследования является изучение особенностей потребления лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в розничном секторе фармацевтического рынка на территории Самарской области. При проведении исследования использованы методы структурного, сравнительного, логического, прогнозного, ретроспективного, графического, маркетингового анализов. В ходе исследования были выявлены основные тенденции потребления данной группы лекарственных препаратов в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области за период 2015-2020 гг.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты; лекарственное обеспечение населения; препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний; заболевания системы кровообращения.

**FEATURES OF THE CONSUMPTION OF MEDICINES USED IN THE  
DISEASES OF THE CIRCULATION SYSTEM IN THE RETAIL SECTOR  
OF THE PHARMACEUTICAL MARKET**

Blinkova P. R.

*a postgraduate of the department of Management and Economics of Pharmacy  
Samara State Medical University, Samara*

Supervisor – D. of Pharmacy, Associate Professor Petrukhina I. K.,  
D. of Medical Sciences, Professor Lebedev P. A.

**Abstract:** The aim of the study is to study the consumption patterns of drugs used to treat cardiovascular diseases in the retail sector of the pharmaceutical market in the Samara region. During the study, methods of structural, comparative, logical, predictive, retrospective, graphic, marketing analyzes were used. The study identified the main trends in the consumption of this group of drugs in the retail

sector of the pharmaceutical market of the Samara region for the period 2015-2020.

**Key words:** medications; medication supply for the population; medications for the treatment of cardiovascular disease; diseases of the circulatory system.

Статистика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на сегодняшний день неутешительна. Заболевания системы кровообращения являются одной из главных причин смертности среди населения. В частности, каждый год от ССЗ в Европе умирают 4 млн человек, из которых 1 млн приходится на Россию. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики в 2020 году от болезней системы кровообращения умерло 944 843 человека, что соответствует 643,9 случая на 100 тыс. населения [2, 3, 7].

Согласно оперативным данным Минздрава России в 2014-2019 гг. количество зарегистрированных случаев заболеваний ССС в среднем составило около 17 тыс. в год, однако этот показатель значительно возрос на фоне распространения новой коронавирусной инфекции. В то же время в РФ увеличилась и смертность от ССЗ, так за первые 10 месяцев 2020 г. она стала больше на 6,6 % по сравнению с аналогичным периодом 2019 года. Статистика Росстата может подтвердить эту тенденцию, так как за 2020 г. смертность от заболеваний ССС увеличилась на 11,6 % по сравнению с 2019 г. [2, 3, 6].

В настоящее время на территории Российской Федерации реализуется федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Основные задачи проекта – профилактика заболеваний ССС, своевременное выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшение качества оказания медицинской помощи и совершенствование лекарственного обеспечения данной категории пациентов. По данным причинам актуальным является проведение исследований по анализу потребления пациентами лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (СС-препараты) [1, 4, 5].

Целью исследования является изучение особенностей потребления лекарственных препаратов, применяемых для лечения ССЗ, в розничном

секторе фармацевтического рынка (на примере Самарской области).

При проведении исследования использованы методы структурного, сравнительного, логического, прогнозного, ретроспективного, графического, маркетингового анализов. Статистическая обработка исходных данных осуществлялась с помощью методов описательной статистики, с применением статистического программного пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54 (IBM, США).

Для анализа использована база аптечных продаж лекарственных препаратов в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области за период 2015-2020 гг. Исследование проводилось на примере крупной федеральной аптечной сети, которая по количеству аптечных организаций в структуре регионального фармацевтического рынка занимает около 15 %.

Анализ показал, что в структуре реализации лекарственных препаратов (в натуральном выражении – в упаковках), назначаемых для лечения ССЗ, на долю монопрепаратов приходится 82,6 %. Соответственно, доля комбинированных препаратов составляет 17,4 %.

В общей структуре отпущенных за период 2015-2020 гг. упаковок наибольшие объемы реализации отмечены в двух фармакотерапевтических группах: у ингибиторов АПФ – 24,6 % и  $\beta$ -адреноблокаторов – 24,1 %. В частности, на долю двух данных групп совокупно приходится около 50 % розничных продаж (в упаковках) анализируемой номенклатуры СС-препаратов. Следующие позиции в рейтинге наиболее востребованных препаратов занимают блокаторы кальциевых каналов (10,0 %), статины (8,2 %) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (6,8 %).

В подгруппе монопрепаратов наибольшие объемы реализации по количеству упаковок также отмечены у двух фармакотерапевтических групп: у ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов. Данная тенденция наглядно прослеживается за весь анализируемый временной период с 2015 по 2020 гг.

В структуре розничных продаж подгруппы комбинированных

препаратов лидирующие позиции занимают комбинации «Ингибиторы АПФ + диуретик» (34,4 %) и «Блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретик» (35,0 %). На долю фиксированных комбинаций «Ингибиторы АПФ + блокаторы кальциевых каналов», «Блокаторы рецепторов ангиотензина II + блокаторы кальциевых каналов» и « $\beta$ -адреноблокаторы + диуретики» соответственно приходится 4,4 %, 6,6 % и 15,7 %. Стоит заметить, что комбинация «Блокаторы кальциевых каналов + статины» в розничном секторе фармацевтического рынка за период 2015-2020 г. была не востребована.

Что касается многокомпонентных фиксированных комбинаций СС-препаратов, то доля их реализации в общей структуре продаж подгруппы комбинированных препаратов составляет 2,8 %. При анализе объемов потребления многокомпонентных фиксированных комбинаций в общей структуре продаж группы СС-препаратов установлено, что потребность у населения в данных препаратах ничтожно мала (не более 1 % в общей структуре объемов продаж анализируемой группы).

Анализ позволил выявить особенности потребления лекарственных препаратов внутри фармакотерапевтических групп. Например, в наиболее востребованной у конечных потребителей группе «Ингибиторы АПФ» лидируют препараты с МНН эналаприл (59,0 % в общей структуре продаж этой фармакотерапевтической группы) и каптоприл (22,3 %). В группе « $\beta$ -адреноблокаторы» лидируют препараты с МНН бисопролол (66,4 %) и метопролол (20,0 %). В группе «Тиазидовые диуретики» наиболее востребованы препараты индапамида. Лозартан и валсартан являются лидерами продаж в структуре группы «Блокаторы рецепторов ангиотензина II». В группе «Блокаторы кальциевых каналов» наиболее потребляемыми являются препараты амлодипина и нифедипина. В группе «Статины» преимущественно востребованы два препарата – аторвастатин (61 % в структуре продаж данной группы) и розувастатин (35 %).

В подгруппе комбинированных препаратов наиболее востребованы следующие фиксированные комбинации: «периндоприл + индапамид»,

«эналаприл + гидрохлортиазид», «амлодипин + периндоприл», «амлодипин + лизиноприл». «лозартан + гидрохлортиазид», «валсартан + амлодипин», «атенолол + хлорталидон», «бисопролол + амлодипин» и «триамтерен + гидрохлортиазид».

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Изучены особенности потребления лекарственных препаратов, назначаемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в розничном секторе фармацевтического рынка Самарской области.

2. Установлено, что в структуре розничных продаж на долю однокомпонентных СС-препаратов приходится 82,6 %, доля фиксированных комбинаций составляет 17,4 %.

3. За период 2015-2020 гг. максимальные объемы потребления (по количеству отпущенных упаковок) отмечены у ингибиторов АПФ (24,6 %) и β-адреноблокаторов (24,1 %). Абсолютными лидерами по количеству реализованных упаковок в 2020 г. являются препараты бисопролол, эналаприл, индапамид, амлодипин, моксонидин.

4. В розничном секторе фармацевтического рынка по группе комбинированных СС-препаратов наиболее востребованы комбинации «Ингибиторы АПФ + диуретик» и «Блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретик».

5. В общей структуре реализации подгруппы комбинированных препаратов доля многокомпонентных фиксированных комбинаций СС-препаратов не превышает 3 %. Потребность населения в данных препаратах ничтожно мала – в общей структуре объемов продаж анализируемой группы она составляет не более 1 %.

6. Составлены рейтинги наиболее востребованных в розничном секторе фармацевтического рынка СС-препаратов.

#### Список литературы

1. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в РФ. Режим доступа: <https://static->

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/710/original/FP\_Bor'ba\_s\_serdechno-sosudistymi\_zabolevaniyami.pdf?1565344425. Ссылка активна на 09.08.2021 г.

2. Демографический ежегодник России, 2019. Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem\\_ejegod-2019.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2019.pdf). Ссылка активна на 20.04.2022 г.

3. Демографический ежегодник России, 2021. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/dem21.pdf>. Ссылка активна на 20.04.2022 г.

4. Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. N 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

5. Постановление Правительства РФ от 31 марта 2021 г. N 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

6. Распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы в РФ. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news>. Ссылка активна на 09.08.2021 г.

7. Статистика заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Ссылка активна на 09.08.2021 г.

## **СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ МУКОВИСЦИДОЗА**

Важева О. С., Ялугина К. Я., Эшмаматов М. Ш.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»,*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** В данной статье рассмотрены актуальные вопросы, посвящённые одному из наиболее частых наследственных заболеваний – муковисцидозу. Приведены данные о частоте муковисцидоза в России и в Кемеровской области, патогенезе и этиологии заболевания. Также были рассмотрены сведения об инновационных препаратах, применяемых при лечении данного заболевания на основе персонализированного подхода к пациенту (в зависимости от класса и вида мутации гена CFTR).

**Ключевые слова:** муковисцидоз, фармакотерапия, антибактериальные препараты, ген, мутация, генотерапия.

## **MODERN VIEW ON THE PHARMACOTHERAPY OF CYSTIC FIBROSIS**

Vazheva O. S., Yalugina K. Y., Eshmamatov M. Sh.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Ph. D. of Pharmaceutical, Associate Professor Halahin V. V.

**Abstract:** This article discusses topical issues related to one of the most common hereditary diseases - cystic fibrosis. Data on the frequency of cystic fibrosis in Russia and the Kemerovo region, the pathogenesis and etiology of the disease are given. Information about innovative drugs used in the treatment of this disease was also considered based on a personalized approach to the patient (depending on the class and type of CFTR gene mutation).

**Keywords:** cystic fibrosis, pharmacotherapy, antibacterial drugs, gene, mutation, gene therapy.

### **Введение**

Муковисцидоз является распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным нарушением функции муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Нарушение связанные с работой CFTR приводит к образованию густого, вязкого секрета сразу в

нескольких системах органов, однако наибольшим изменениям подвержена бронхолегочная система, именно она является основной причиной смертности. Прогрессирующее угасание легочной функции связано с развитием хронической бактериальной инфекцией, воспалением, периодическими обострениями бронхолегочного процесса, необратимой обструкцией дыхательных путей и, в конечном итоге, формированием бронхоэктазии [6].

В настоящее время продолжительность жизни при муковисцидозе возросла, разрабатывается всё более новые лекарственные препараты, направленные не только на уменьшение клинических симптомов, связанных с бактериальной инфекцией, но и проявления генетических мутацией (в зависимости от класса и вида мутации гена CFTR).

Также необходимо отметить, что частота встречаемости муковисцидоза по России на 2019 год составила 3169 человек, из них 55 человек приходится на Кемеровскую область. Необходимо отметить, что на 2018 общее число больных составляло 3142, из них 58 человек приходилось на Кемеровскую область. Отсюда следует сделать вывод о том, что число больных по России увеличилось.

**Целью исследования** является изучение современного подхода к фармакотерапии муковисцидоза.

#### **Материалы и методы исследования**

1. Изучение и анализ научной и медицинской литературы по теме исследования.

2. Анализ и обработка статистических данных на базе PubMed, КиберЛенинка, Elibrary, ЭБС Лань.

#### **Этиология и патогенез муковисцидоза**

На сегодняшний день насчитывается более 1939 мутаций гена – трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), ответственных за развитие симптомов муковисцидоза. Среди них наиболее часто встречаются в России следующие мутации:  $\Delta F508$  (53,2 %), CFTRdele2,3

(21 kb) (5,5 %), N1303K (2,7 %), 2184insA (2 %), 2143delT (2 %), W1282X (1,8 %), G542X (1,7 %), 3849+10kbCT (1,7 %), R334W (0,8 %), S1196X (0,6 %) [4].

CFTR локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью [5].

Его мутация приводит к нарушению не только транспорта, но и работы хлоридного канала, расположенного в апикальной (верхушечной) части клеток экзокринных желез. В результате из-за нарушения прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. А также за натрием следует вода, в результате чего из просветов экзокринных желез повышается вязкость их секретов и это приводит к обструкции органов и нарушению их функций. Страдают такие органы как: легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система. Именно этот процесс и лежит в основе патоморфоза муковисцидоза.

Лечение включает в себя:

- методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- диетотерапия;
- муколитическая терапия;
- антибактериальная терапия;
- заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- витаминотерапия [4];
- Инновационные препараты для лечения муковисцидоза.

В настоящее время различают генную терапию и терапию, направленную на коррекцию последствий конкретных мутаций гена CFTR. Цель генной терапии – восстановить функцию белка CFTR путем введения нормальной копии гена CFTR в клетки дыхательных путей пациента посредством вирусных векторов: рекомбинантные аденовирусные векторы, аденоассоциированные вирусные векторы (парвовирусы), катионный липидный комплекс GL67A/pGM169 – комбинация липосомы (cationicliposome) (GL67A) и плаزمиды (pGM169). Идея заключается в следующем: с помощью ингаляционного метода в дыхательные пути ввести вирус, который внедряется в клетки дыхательного эпителия, где восстанавливает функцию хлорного канала.

Выделяют 6 классов мутации гена CFTR. Эффекты мутации разных классов на белок MBTP могут быть разными, что приводит к различной выраженности клинических проявлений.

Для лечения мутаций применяют корректоры – лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (4-фенилбутират/генистин, аналог Силденафила-КМ11060, Куркумин, VX-809, VX-661); они предназначены для мутаций II класса.

Действие таких препаратов направлено на восстановление (активацию) функций ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-IV классов). Первым потенциатором стал лекарственный препарат Ивакафтор (VX-770); Генистин.

В 2012 г. Ивакафтор был зарегистрирован как орфанный препарат для лечения муковисцидоза в США, а 31 января того же года одобрен FDA для больных с мутацией G551D (она выявляется у 4 % больных муковисцидозом). Ивакафтор (VX-770) является таблетированным препаратом (150 мг, прием – 2 раза в сутки). Точный механизм действия Ивакафтора пока так и не установлен. Только в 2018 году получили данные, в которых говорилось о том,

что он связывается с трансмембранным доменом CFTR и стабилизирует его в открытом состоянии, позволяя ионам хлора выходить наружу. Благодаря тому, что открывается хлорный канал, мокрота разжижается, и ее эвакуация из дыхательных путей облегчается.

Несмотря на то, что ивакафтор оказался настоящим прорывом в терапии муковисцидоза, его недостаток заключается в том, что он помогает всего 4-5 % больным, а у пациентов с гомозиготной мутацией F508del он оказался неэффективен.

После проведения ряда испытаний список мутаций был дополнен. Исследования у пациентов с не-G551D-CFTR показали эффективность препарата при мутациях G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D. Терапия Ивакафтором (VX-770) приводит к значительному и устойчивому улучшению ОФВ1. Ивакафтор не предназначен для пациентов с муковисцидозом, вызванным другими мутациями в гене CFTR. В частности, он неэффективен у больных муковисцидозом с 2 копиями F508del-мутации (F508del/F508del) в гене CFTR.

Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с VX-770, включают головную боль, инфекции верхних дыхательных путей (простуда), в том числе боли в горле, носовых пазухах или носу, насморк, а также боли в животе, диарею, сыпь и головокружение. Особую настороженность вызывает возможность развития катаракты. В связи с этим контроль офтальмолога рекомендуется проводить до назначения лечения и во время него.

Комбинированный препарат Оркамби (Люмакафтор+Ивакафтор; VX-809 и VX-770) был одобрен FDA в июне 2015 г американской биотехнологической компании Vertex Pharmaceuticals. Лекарственное средство предназначено для лечения пациентов старше 12 лет, страдающих муковисцидозом, у которых обнаруживаются 2 копии мутаций F508del в гене CFTR. Механизм действия препарата заключается в том, что Лумакафтор является корректором белка CFTR, улучшает конформационную стабильность белка f508del – CFTR, что приводит к увеличению процессинга и транспорта

зрелого белка на поверхность клетки. Механизм Ивакафтора был рассмотрен нами ранее.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что лумакафтор и ивакафтор действуют непосредственно на белок CFTR в первичных культурах бронхиального эпителия человека и других клеточных линиях, несущих мутацию f508del-CFTR, что повышает количество, стабильность и функцию белка f508del-CFTR на поверхности клетки, способствуя усилению переноса ионов хлора [8].

В 2019 году было установлено что Оркамби, к сожалению, оказался не столь эффективным: многие пациенты тяжело переносили лечение этим препаратом, а улучшение длилось совсем недолго. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались в фазе III клинических исследований, были одышка (14,0 % по сравнению с 7,8 % в группе плацебо), диарея (11,0 % против 8,4 % в группе плацебо) и тошнота (10,2 % против 7,6 % в группе плацебо). За счет Ивакафтора, входящего в состав препарата, описаны случаи катаракты [7].

Серьезные нежелательные реакции включали гепатобилиарные нарушения, например, повышение активности печеночных трансаминаз (ферментов печени), холестатический гепатит и печеночную энцефалопатию.

В 2019 году был одобрен модулятор Трикафта (элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор) компании Vertex Pharmaceuticals – первую на рынке трехкомпонентную комбинированную терапию, предназначенную для лечения пациентов с муковисцидозом с наиболее распространенной мутацией гена CFTR. Препарат предназначен для лечения детей старше 12 лет, у которых выявлена хотя бы одна мутация F508del в гене CFTR [3].

В августе 2020 года Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрило «Трикафта», под другим брендовым названием – «Кафтрио», в комбинированном режиме с *ivacaftor* для лечения людей с муковисцидозом в возрасте 12 лет и старше с одной мутацией F508del и одной мутацией минимальной функции (F/MF) или двумя мутациями F508del (F/F) в гене

трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR).

В апреле 2021 года ЕМА расширило спектр показаний Кафтрио (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) в сочетании с режимом ivacaftor для лечения муковисцидоза (МВ) у всех пациентов в возрасте от 12 лет и старше, которые имеют, по крайней мере, одну F508del мутацию в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) гена. С этим расширением показаний пациенты с муковисцидозом 12 лет и старше, которые являются гетерозиготными по F508del-CFTR мутация и остаточная функция (F/RF) или стробирующая мутация (F/G) впервые имеют право на тройную комбинированную терапию [1].

Механизм действия Трикафта – это трех комплексное лечение, при котором лекарства работают вместе, увеличивая транспорт ионов хлорида и натрия и уменьшая выработку густой слизи.

Элексакафтор и Тезакафтор действуют как корректоры CFTR для восстановления обработки F508del путем связывания с белком CFTR для увеличения доступности белка CFTR на поверхности клетки. Они модулируют правильное положение белка CFTR на поверхности клетки.

В сочетании повышенного содержания белка CFTR в правильном положении на поверхности клетки с открытием хлоридного канала, приводит к увеличению транспорта хлорида и разжижению секрета слизи.

В исследовании, проведенном на пациентах с одной копией F508del, в общей сложности 403 пациента прошли рандомизацию и получили, по крайней мере, одну дозу активного лечения или плацебо. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor, относительно плацебо, приводил к проценту прогнозируемого ОФВ<sub>1</sub> это было на 13,8 балла выше через 4 недели и на 14,3 балла выше через 24 недели, частота легочных обострений была на 63 % ниже, оценка респираторной области по вопроснику муковисцидоз – пересмотрена. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor был в целом безопасен и имел приемлемый профиль побочных эффектов. Большинство пациентов имели побочные эффекты, которые были легкими или умеренными. Нежелательные явления,

приводящие к прекращению схемы исследования, произошли у 1 % пациентов в группе elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor [2].

В исследовании, в котором участвовали пациенты с двумя копиями F508del, в среднем функция легких увеличилась на 10 % по сравнению с пациентами, получавшими ивакафтор/тезакафтор через 4 недели. Кроме того, в группе Трикафты наблюдалось снижение уровня хлорида пота в среднем на 45,1 ммоль/л по сравнению с ивакафтором / тезакафтором [3].

Наиболее распространенными побочными эффектами Трикафта являются:

- повреждение печени и ухудшение функции печени;
- головная боль;
- инфекции верхних дыхательных путей (обычная простуда), включая заложенность и насморк;
- боль в животе;
- диарея;
- сыпь;
- увеличение ферментов печени;
- увеличение фермента креатинфосфокиназы в крови;
- грипп;
- воспаление пазух носа;
- повышение уровня билирубина в крови.

### **Вывод**

Несмотря на инновационное лечение, муковисцидоз по-прежнему является распространённым заболеванием по всему миру. Современный подход к лечению и разработка более новых препаратов помогли увеличить продолжительность жизни пациентам до 50 лет. Несмотря на все это, количество больных за последние 5 лет не стало меньше, а возросло на 4 %, число умерших от заболевания на 6 %. Это связано с тем, что с каждым годом выявляются новые виды мутации гена CFTR, а следовательно, появляются более серьезные осложнения.

В данной работе нами была рассмотрена лишь часть инновационных лекарственных препаратов действие, которых направленно на лечение мутации гена CFTR. Нельзя со сто процентной вероятностью говорить, что эти лекарства помогут, так как по сей день продолжают идти клинические исследования этих препаратов. Их механизм сложен и не до конца изучен, большинство из них обладают большим перечнем нежелательных побочных эффектов. По данной причине многие из них были сняты с производства.

Точно оценить прогноз дальнейшего лечения муковисцидоза нельзя, так как исследования в данной области продолжаются.

#### Список литературы

1. Business Wire: сайт. – URL: <https://www.businesswire.com/news/home/20200821005298/en/> (accessed: 26.03.2022).
2. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele / P. G. Middleton, M. A. Mall, P. Dřevínek et al. // The New England journal of medicine. – 2019. – vol. 381 (19). – P. 1809-1819. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501665/> (accessed 20.03.2022).
3. Young, K. D. New cystic fibrosis therapy raises hopes among specialists and patients// Mdedge. – 2019. – URL: <https://www.mdedge.com/chestphysician/article/214794/pulmonology/new-cystic-fibrosis-therapy-raises-hopes-among-specialists> (accessed 26.03.2022).
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, О. И. Симонова и др. – 2015. – 31 с.
5. Муковисцидоз у детей / С. С Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо и др. // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 4 (46). – С. 89-96. – Текст: электронный //Cyberleninka: [сайт].–URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mukovistsidoz-u-detey> (дата обращения: 20.03.2022).
6. Фармакокинетика антибактериальных препаратов при муковисцидозе в детском возрасте / Ю. А. Кондакова, А. Ю. Воронкова, С. К. Зырянов, И. Б. Бондарева // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2. – С. 5-13. –

Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система: – URL: <https://e.lanbook.com/journal/issue/311571> (дата обращения: 20.03.2022).

7. Кондратьева, Е. И. Инновационные методы терапии муковисцидоза / Е. И. Кондратьева // Врач. – 2016. – № 2. – С. 77-81. – Текст: электронный // Cyberleninka: [сайт]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnye-metody-terapii-mukovistsidoza> (дата обращения: 20.03.2022).

## **ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА МЯГКОВАТОГО**

Волкова Н. А., Шайхутдинов И. Х., Климова А. И.

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

Научные руководители – д-р фарм. наук, профессор Куркин В. А.,

д-р мед. наук, доцент Зайцева Е. Н.

**Аннотация:** Боярышник мягковатый (полумягкий) (*Crataegus submollis* Sarg.) широко культивируется на территории Российской Федерации в качестве декоративной и ягодной культуры. Как показали исследования сок, полученный из свежих плодов боярышника мягковатого в дозе 50 мкл/кг обладает диуретическим действием и не проявляет токсических свойств. Плоды боярышника мягковатого могут служить сырьем для получения лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** боярышник мягковатый, *Crataegus submollis* Sarg., плоды, сок, флавоноиды, диуретическая активность, острая токсичность.

## **STUDY OF THE DIURETIC ACTIVITY OF *CRATAEGUS* *SUBMOLLIS* SARG. FRUIT**

Volkova N. F., Shaikhutdinov I. Kh., Klimova A. I.

**Abstract:** *Crataegus submollis* Sarg. is widely cultivated on the territory of the Russian Federation as an ornamental and berry crop. The studies have shown that the juice obtained from fresh hawthorn fruits in a dose of 50 µl / kg has a diuretic effect and does not exhibit toxic properties. The fruits of *Crataegus submollis* Sarg. can serve as raw materials for the production of medicines.

**Keywords:** *Crataegus submollis* Sarg., fruits, juice, flavonoids, diuretic activity, acute toxicity.

### **Введение**

Лекарственные препараты на основе плодов и цветков боярышника (*Crataegus* L.) успешно применяются в качестве средств для лечения сердца и сосудов как в нашей стране, так и за рубежом [1]. В настоящее время используется 12 видов растений рода боярышник, однако не все из них широко произрастают на территории Российской Федерации [1]. При этом в нашей стране широко культивируется в качестве декоративного растения североамериканский вид – боярышник мягковатый (полумягкий) *Crataegus submollis* Sarg. [2]. Плоды боярышника мягковатого используют в свежем виде в пищу. Плоды боярышника мягковатого имеют сходство химического состава с плодами боярышников, разрешенных для применения на территории Российской Федерации [2]. Ведущей группой биологически активных соединений плодов боярышник являются флавоноиды, причем восстановленные формы которых (процианидины) превалируют над окисленными (гиперозид). Ранее для флавоноида гиперозида было показано антидепрессантное действие в дозе 1 мг/кг [3]. Как известно, заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смертности населения как в нашей стране, так и за рубежом. Из отечественных

препаратов боярышника фактически в аптечной сети имеется лишь препарат «Боярышника плодов настойка», получаемый на основе 70 % этилового спирта [1]. Одним из недостатков данного препарата является высокая концентрация этилового спирта (не менее 65 %). Данное обстоятельство является нежелательным для лечения лиц молодого возраста, а также водителей транспорта. Следует принимать во внимание тот факт, что данный препарат предназначен для курсового приема.

Плоды боярышника мягковатого содержат много сока, который легко отжимается из плодов путем прессования. Осаждение пектинов целесообразно проводить с помощью этилового спирта. Готовый продукт содержит этиловый спирт в качестве консерванта в количестве не более 19 % по объему. Ранее в доклинических исследованиях нами было определено, что сок свежих плодов боярышника мягковатого в дозе 500 мкл/кг обладает антидепрессантной активностью, сравнимой с эффектом amitriptilina [2]. Это обстоятельство указывает на комплексное лечебное воздействие препаратов боярышника мягковатого на организм, тем более что именно стресс является частой причиной болезней сердечно-сосудистой системы. Процесс создания новых лекарственных препаратов также предусматривает изучение вопросов безопасности применения. Ранее также нами было отмечено, что сок свежих плодов боярышника полумягкого не дает реакции на цианиды, характерные для семян розоцветных [2].

**Целью** работы явилось изучение диуретической активности, а также острой токсичности сока свежих плодов боярышника мягковатого.

#### **Объекты и методы исследования**

Для исследования нами был использован сок, отжатый из свежих плодов боярышника мягковатого. Однако для исключения фармакологического действия спирта этилового в исследуемый образец препарата спирт этиловый не добавлялся. Пектины были осаждены с помощью центрифугирования. Плоды боярышника мягковатого для получения сока были собраны в фазу полного созревания на территории Ботанического сада Самарского

университета. Отжим сока проводился непосредственно после сбора сырья. В полученном соке определяли сумму флавоноидов в пересчете на катехин [2]. Методом анализа содержания суммы флавоноидов в соке свежих плодов боярышника мягковатого являлась прямая спектрофотометрия при длине волны 282 нм с использованием спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena). Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в исследуемом образце сока свежих плодов боярышника мягковатого составляет в среднем  $0,41 \% \pm 0,02 \%$  (в пересчете на катехин).

Исследования диуретической активности проводилось в хроническом эксперименте [4]. Для исследования фармакологической активности в качестве препаратов сравнения были использованы препараты «Фуросемид» (Лазикс) (раствор для внутривенного введения, производство «Санофи Индия Лимитед», Индия, серия 0418042) и «Гипотиазид» (таблетки 25 мг № 20, «Sanofi Aventis», Индия, серия CV005). Для эксперимента нами были использованы белые беспородные крысы обоего пола массой 200-220. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Организация исследований соответствовала этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, отраженным в международных и российских нормативно-правовых документах.

Исследования диуретической активности для сока свежих плодов боярышника мягковатого в дозе 50 мкл/кг проводились на белых беспородных крысах обоего пола. Исследуемые препараты вводили внутривентально через зонд. Животные были разделены на 4 группы. Каждая группа состояла из десяти животных. Контрольной группе вводили воду очищенную. В день эксперимента животным контрольной группы вводилась 3 % водная нагрузка, а опытным – внутривентально сок плодов боярышника мягковатого и воду очищенную, аналогично, в количестве 3 % от массы тела животного. Препаратом сравнения в 4-х ч эксперименте был выбран фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг, а в 24-х ч опыте – гипотиазид в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг. Во время эксперимента животных помещали в

обменные клетки на сутки, при этом собирались 4-х ч и 24-х ч порции мочи. По завершении эксперимента определялась почечная экскреция воды, регистрировалась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-1, креатинина – колориметрическим методом на фотоколориметре КФК-3.

Полученные в результате исследования диуретических свойств данные обрабатывали статистически по критерию Манна-Уитни. Для этих целей использовались программы Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14.

Создание эффективных лекарственных препаратов невозможно без доказательств их безопасности при использовании. Поэтому нами проводилось исследование острой токсичности сока свежих плодов боярышника полумягкого [5]. Для этого были использованы две группы белых беспородных крыс по 10 в каждой. Первая группа животных получала однократно внутрижелудочно сок свежих плодов боярышника мягковатого дозе 15 г/кг на фоне 3 % водной нагрузки, вторая группа служила контролем и получала воду очищенную в аналогичном объеме. В первый день животные находились под непрерывным наблюдением, общая продолжительность эксперимента составила 14 дней.

### **Результаты и их обсуждение**

В результате проведенных опытов было установлено, что при однократном внутрижелудочном введении сока плодов боярышника полумягкого в дозе 50 мкл/кг на фоне 3 % водной нагрузки в 4-х часовом эксперименте у животных опытной группы относительно показателей водного контроля отмечалось достоверное увеличение показателей диуреза (на 54 %), натрийуреза (на 67 %), калийуреза (57 %) и креатининуриза (54 %) (табл. 1). Препарат сравнения фуросемид при однократном внутрижелудочном введении в пороговой дозе 1 мг/кг способствовал достоверному возрастанию диуреза (на 23 %) и натрийуреза (на 31 %) за 4 часа эксперимента в опытной

группе животных относительно показателей водного контроля за счет снижения канальцевой реабсорбции (табл. 1).

**Таблица 1**

**Результаты исследования диуреза сока свежих плодов боярышника  
мягковатого через 4 часа**

| № п/п | Препарат  | Диурез, мл | Натрийурез, мкм | Калийурез, мкм | Креатининурез, мг |
|-------|-----------|------------|-----------------|----------------|-------------------|
| 1     | Вода      | 1,17±0,12  | 285,74±32,28    | 73,14±7,26     | 1,74±0,22         |
| 2     | Сок       | 1,80±0,13* | 476,99±65,95*   | 115,05±8,14*   | 2,68±0,25*        |
| 3     | Фуросемид | 1,64±0,09* | 374,32±30,69*   | 87,04±6,18     | 2,00±0,19         |

\* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду,  $p < 0,05$

В суточном опыте при однократном внутрижелудочном введении сока плодов боярышника мягковатого в дозе 50 мкл/кг на фоне 3 % водной нагрузки у животных опытной группы относительно показателей водного контроля отмечалось достоверное значительное увеличение показателей диуреза (на 63 %), натрийуреза (на 53 %), калийуреза (83 %) и креатининуреза (75 % (табл. 2)). В свою очередь препарат сравнения гипотиазид, введенный в эффективной средней терапевтической дозе 20 мг/кг, способствовал значительному достоверному возрастанию диуреза (на 40 %), натрийуреза (на 54 %) и калийуреза (на 55 %) в опытной группе относительно водного контроля (табл. 2). Таким образом, было выявлено выраженное диуретическое и салуретическое действие сока плодов боярышника мягковатого.

**Таблица 2**

**Результаты исследования диуреза сока свежих плодов боярышника  
полумягкого через 24 часа**

| № | Препарат   | Диурез, мл  | Натрийурез, мкм | Калийурез, мкм | Креатининурез, мг |
|---|------------|-------------|-----------------|----------------|-------------------|
| 1 | Вода       | 2,00±0,15   | 570,76±60,50    | 124,43±12,60   | 2,76±0,28         |
| 2 | Сок        | 3,26±0,15** | 872,84±59,65**  | 277,97±13,69** | 4,83±0,28**       |
| 3 | Гипотиазид | 2,80±0,15   | 878,97±112,51*  | 192,87±15,43*  | 3,59±0,31         |

\* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду,  $p < 0,05$

\*\* – достоверность отличий показателей опытной группы от показателей контрольной группы животных, получавших воду,  $p < 0,01$

В ходе исследования острой токсичности летальных случаев у животных зарегистрировано не было. За все время наблюдения нарушений в поведенческой активности крыс контрольной и опытной групп не было зафиксировано. Анализируя полученные данные по изучению острой токсичности сока свежих плодов боярышника мягковатого, можно сделать вывод, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 он относится к IV классу токсичности (малоопасные вещества).

### **Выводы**

1. Сок свежих плодов боярышника мягковатого в дозе 50 мкл/кг обладает выраженными диуретическими свойствами.
2. Сок свежих плодов боярышника мягковатого не обладает острой токсичностью.
3. На наш взгляд, диуретическое действие сока плодов боярышника мягковатого связано с содержанием флавоноидов.
4. Плоды боярышника мягковатого являются перспективным сырьем для получения новых лекарственных препаратов.

### **Список литературы**

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Четырнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2018. / Режим доступа: URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов / В. А. Куркин, О. Е. Правдивцева, И. Х. Шайхутдинов, А. В. Куркина и др. // Монография. – Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с.
3. Волкова, Н. А. Антидепрессантная активность гиперозида / Н. А. Волкова, А. А. Кретьова // Материалы 72-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых. 2020. – Витебск. – С. 696-698.
4. Зайцева, Е. Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных: пат. 2494703 Рос. Федерация; опубл. 10.10.13, Бюл. № 28.
5. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному

(доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

## **НОВЕЙШИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С**

Гудков А. В., Селиванов Ф. О.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. биол. наук, доцент Денисова С. В.

**Аннотация:** В данной работе проводится анализ исследования эффективности противовирусных средств прямого действия (ПППД), описываются механизмы их действия и возможности их дальнейшего применения.

**Ключевые слова:** гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, цирроз и фиброз печени, лечение.

## **THE LATEST ANTIVIRAL AGENTS USED TO TREAT HEPATITIS C**

Gudkov A. V., Selivanov F. O.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Ph.D. in Pharmacology, Associate Professor Denisova S. V.

**Abstract:** This work analyzes the study of the effectiveness of direct-acting antiviral agents, describes the mechanisms of their action and the possibility of their further use.

**Keywords:** Hepatitis C, direct-acting antiviral drugs, cirrhosis and liver fibrosis, treatment.

## **Введение**

Вирус гепатита С является огромной проблемой для современного здравоохранения, поскольку в настоящее время насчитывается около 130-150 миллионов людей, больных хронической формой этого заболевания. В 55-85 % случаев инфекция может вести к развитию фиброза или цирроза печени.

До 2011 года основным вариантом лечения гепатита С была комбинация пегилированного интерферона альфа и рибавирина, которая приводила к излечению ~50 % пациентов. Новейшие противовирусные препараты прямого действия ингибируют 3 вирусных протеина и способны эффективно воздействовать на все 6 вирусных генотипов. Они переносятся лучше, чем другие препараты, и позволяют достигнуть результата в 90-100 % выздоровевших пациентов.

**Цель исследования** – оценка эффективности новейших ПППД и дальнейших перспектив их использования, описание механизма их действия.

## **Материалы и методы исследования**

Для достижения поставленной цели использовался анализ научно-методической литературы, применялись общенаучные методы исследования, выявление причинно-следственных связей, а также такие электронные источники информации как PubMed.

## **Результаты и их обсуждение**

Существуют 3 группы препаратов прямого противовирусного действия: ингибиторы NS3/4A протеазы, NS5A и NS5B полимеразы.

Ингибиторы NS3/4A протеазы: важность функций (ингибирование продукции интерферона), обеспечиваемых NS3/4A протеазой в жизненном цикле вируса гепатита С, позволяет воздействовать на нее для осуществления лечения. На данный момент существует 2 используемых препарата – теллапревир и боцепревир.

Теллапревир является первым одобренным ПППД и применяется в комбинации с рибавирином и пегилированным интерфероном альфа. Лечение

производится в течение 48 недель. Недостатком данного метода является необходимость употребления лекарства с жирной пищей, что может вызвать сильное повышение массы тела к концу терапии. При оценке эффективности действия телупревира было проведено 6 рандомизированных исследований, где его эффект сравнивался со стандартным лечением (пегилированный интерферон альфа и рибавирин). При лечении в течение 24 недель телупревир был более эффективен, чем стандартное лечение [1]. Побочными эффектами телупревира являются анемия, сыпь, тошнота, геморрой и зуд.

Боцепревир был одобрен примерно в то же время что и телупревир. Также должен применяться в комбинации с рибавирином и пегилированным интерфероном альфа в течение 48 недель. В отличие от телупревира применению данного средства должна предшествовать 4 недели лечения пегелированным интерфероном и рибавирином [2]. Исследования показывают, что лечение боцепревиrom в течение полного курса эффективнее стандартной терапии на 16 %-37 % [3]. К побочным эффектам этого препарата относятся усталость, анемия и тошнота.

Ингибиторы NS5A: NS5A является важным вирусным компонентом мембранно-ассоциированного репликационного комплекса и играет крупную роль в формировании вирусных частиц. Даклатасвир был первым препаратом, оказывающим ингибирующее действие на NS5A. Данный препарат может применяться как в комбинации с асунапревиrom, так и с добавлением рибавирина и пегилированного интерферона альфа. Результаты исследований показывают, что на 14 неделю лечения в комбинации с асунапревиrom устойчивый вирусологический ответ составлял 36 %, а на 12 неделю терапии с рибавирином и пегилированным интерфероном альфа он составлял 90 % [4].

Ингибиторы NS5B полимеразы: NS5B является РНК-зависимой РНК полимеразой в репликационном комплексе вируса гепатита С и катализирует синтез вирусных РНК. Поскольку данная полимераза отсутствует в организме млекопитающих, этот препарат является наиболее безопасным и специфичным. Препараты этой группы могут являться производными

нуклеозидов/нуклеотидов или их комбинацией. Производные нуклеозидов/нуклеотидов могут конкурентно связываться с активными сайтами NS5B, а действие их комбинаций направлено на сайты связывания аллостерических ферментов. Благодаря этому перекрестная резистентность развивается очень долго.

Софосбувир может применяться для лечения всех вирусов гепатита С, не относящихся к 1 генотипу. Двойное слепое рандомизированное исследование показало, что лечение софосбувиром с пегилированным интерфероном альфа и рибавирином в течение 12 недель привело к уровню устойчивого вирусологического ответа в 90 % у пациентов с вирусом гепатита С 1 генотипа, а у пациентов со 2 и 3 генотипом в 92 % [5].

Эмтрицитабин является нуклеозидным аналогом ингибитора полимеразы гепатита С. Данные клинических исследований второй фазы показали, что применение эмтрицитабина у пациентов с 1/4 генотипом гепатита С в комбинации со стандартной терапией безопасно и хорошо переносится, а также что устойчивый вирусологический ответ при лечении в течение 24 недель был заметно выше, чем при применении только лишь стандартного лечения [6].

В настоящее время в также применяются циклоспорины – ингибиторы циклофилинов (А, В и С). Циклофилины – это семейство клеточных изомераз, которые участвуют в размножении вируса гепатита С. Механизм действия циклоспорина А включает в себя воздействие на NS5А и NS5В. К препаратам данной группы относится алиспоривир является производным циклоспорина А с отсутствующим иммуносупрессивным действием [7].

### **Заключение**

Противовирусные препараты прямого действия являются наиболее эффективным методом лечения гепатита С на данный момент. Препараты этой группы уже могут использоваться для лечения взрослых и детей, поэтому со временем они могут войти в практику как стандартные препараты для терапии вирусного гепатита С и значительно снизить количество людей, больных этой

инфекцией.

#### Список литературы

1. Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.

2. Schiff, E., Poordad, E., Jacobson I., et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): Response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol.* 2008;48:S46.

3. Kwo, P. Y., Lawitz, E. J., McCone, J., et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376:705-716.

4. Lok, A. S., Gardiner, D. F., Lawitz, E., et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med.* 2012;366:216-224.

5. Lawitz, E., Lalezari, J. P., Hassanein, T., Kowdley, K. V., Poordad, F. F., Sheikh, A. M., Afdhal, N. H., Bernstein, D. E., Dejesus E., Freilich B. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:401-408.

6. Pockros, P. J., Jensen, D., Tsai, N., Taylor, R., Ramji, A., Cooper, C., Dickson, R., Tice, A., Kulkarni, R., Vierling, J. M. JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology.* 2013;58:514-523.

7. Hopkins, S., Gallay, P. Cyclophilin inhibitors: an emerging class of therapeutics for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Viruses.* 2012;4:2558-2577.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА HEDYSARUM THEINUM KRASNOB

Денисова С. В.<sup>1</sup>, Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>,  
Халахин В. В.<sup>1</sup>, Суслов Н. И.<sup>2</sup>, Жалсрай А.<sup>3</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>, Хромова Н. Л.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Россия, г. Томск

<sup>3</sup>Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,  
г. Улаанбаатор

**Аннотация:** Проведенное исследование влияния экстракта корней *Hedysarum theinum* Krasnob. на биохимические показатели крови крыс позволило предположить наличие у него кардиопротекторного действия.

**Ключевые слова:** экстракт корней *Hedysarum theinum* Krasnob., биохимические показатели крови, кардиопротекторное действие.

## STUDY OF THE CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF HEDYSARUM THEINUM KRASNOB. EXTRACT

Denisova S. V.<sup>1</sup>, Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Khalakhin  
V. V.<sup>1</sup>, Suslov N. I.<sup>2</sup>, Zhalsrai A.<sup>3</sup>, Budaev A. V.<sup>1</sup>, Khromova N. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

**Abstract:** A study of the effect of *Hedysarum theinum* Krasnob root extract on the biochemical parameters of the blood of rats suggested that it has a cardioprotective effect.

**Keywords:** *Hedysarum theinum* Krasnob. root extract, blood biochemical parameters, cardioprotective effect.

## **Введение**

С каждым годом увеличивается число людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). По данным ВОЗ в настоящее время **первую позицию в списке десяти ведущих причин смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания** – с 2000 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 миллиона и в 2020 г. достигло почти 9 миллионов. На долю болезней сердца сегодня приходится 16 % всех случаев смерти в мире [2].

Наряду со спросом на здоровые продукты питания, растет потребность населения в специализированной продукции. В настоящее время для профилактики ССЗ все чаще применяют различные продукты функционального назначения, которые содержат биологически активные компоненты, физиологически значимые для человека, предназначенные для систематического употребления всеми возрастными группами здорового населения, снижающие риск развития различных заболеваний, восполняющие дефицит питательных веществ, сохраняющие и улучшающие здоровье граждан.

Широкое применение для профилактики ССЗ в качестве БАД нашли «Эффект Панто» (добавка, разработанная учеными НИИ Фармакологии и Регенеративной Медицины им. Е. Д. Гольдберга (Томск, Россия)), «Omega-3, EPA & DHA» (продукт, созданный компанией Solgar (США)) и др., но, тем не менее, проблема снижения риска ССЗ не решена. Поэтому крайне актуальным является поиск новых средств для профилактики ССЗ, в том числе на растительной основе [3, 5].

## **Объекты и методы исследования**

В качестве объекта исследования был выбран водно-спиртовой экстракт корней копеечника чайного (*Hedysarum theinum* Krasnob.) [4].

Эксперименты выполнены на 32 беспородных крысах – самках (массой 250-300г). Все манипуляции осуществлялись в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для

экспериментальных и иных научных целей. Животных содержали в стандартных климатических условиях на стандартном рационе питания. Опыт проводили в весенний период. Животные были разделены на 2 группы: группа 1-контрольная; группа 2 – получала экстракт корней *H. theinum*. Крысам ежедневно вводили в желудок через зонд экстракт корней *H. theinum* в дозе 200мг/кг массы тела животного в течение 30 дней. Контрольной группе водили по 2 мл очищенной воды. Рассчитанную дозу сухого экстракта разводили в требуемом количестве воды очищенной [6].

Анализ биохимических показателей крови крыс выполняется с использованием: «набора реагентов для определения активности аспаратаминотрансферазы в сыворотке и плазме крови энзиматическим кинетическим методом (стабилизированные растворы)»; «набора реагентов для определения активности аланинаминотрансферазы в сыворотке и плазме крови энзиматическим кинетическим методом (стабилизированные растворы)»; «набора реагентов для определения активности креатинкиназы в сыворотке и плазме крови энзиматическим кинетическим методом» производства ООО «Ольвекс Диагностикум». Интенсивность оптической плотности реакционной среды определялся фотометрическим методом на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 1904.

Статистический анализ экспериментальных данных проводили методами вариационной статистики по Стьюденту для связанных и несвязанных между собой величин и рангового корреляционного анализа по Спирмену. Уровень значимости устанавливался равным 0,05.

### **Результаты и их обсуждение**

Биохимические показатели плазмы крови позволяют диагностировать на ранних стадиях различные заболевания. Креатинфосфокиназа (КФК) – фермент, который поддерживает соотношение АТФ и АДФ, являясь катализатором преобразований АТФ. В ходе этих реакций в АТФ накапливается и выделяется энергия для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах.

При повреждении мышц наблюдается выход фермента из клеток – повышение активности креатинфосфокиназы в крови. Поэтому определение креатинфосфокиназы и креатинфосфокиназы МВ в крови широко применяется в ранней диагностике инфаркта миокарда.

Также биохимическими маркерами повреждения миокарда в крови коронарного синуса являются ферменты аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза [1]. Результаты исследования биохимических показателей крови приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Влияние экстракта копеечника чайного на биохимические показатели крови крыс**

| Показатель               | Единица измерения | Контроль | Экстракт <i>H. theinum</i> |
|--------------------------|-------------------|----------|----------------------------|
| Аланинаминотрансфераза   | Ед/л              | 221,56   | 121,59*                    |
| Аспартатаминотрансфераза | Ед/л              | 418,37   | 266,63*                    |
| Креатинфосфокиназа       | Ед/л              | 2243,329 | 1336,014*                  |
| Креатинфосфокиназа МВ    | Ед/л              | 97,13    | 77,96*                     |
| Тимоловая проба          | Ед.S              | 0,9      | 0,88                       |

\* – достоверные отличия данных по отношению к контролю  $P_t < 0,5$

Креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа сердечная фракция МВ, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза являются биохимическими маркерами повреждения миокарда в крови коронарного синуса. Снижение данных показателей в группе на фоне приема экстракта копеечника чайного свидетельствует о его положительном действии на энергетический обмен и стабилизацию мембран клеток, в том числе и кардиомиоцитов.

Тимоловая проба показала отсутствие токсического влияния экстракта корней копеечника чайного на клетки печени (значение  $<4,0$ ).

**Заключение**

Таким образом, вышеизложенные результаты позволяют предположить наличие кардиопротекторного действия экстракта корней копеечника чайного.

## Список литературы

1. Махмудова, Л. Х. Функциональные, биохимические и гистологические показатели миокарда при стресс-индуцированных нарушениях сердечной деятельности / Л. Х. Махмудова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. – Т. 29. – № 5. – С. 113-116.
2. Полонская, А. А. Сердечно-сосудистые заболевания как медико-социальная проблема / А. А. Полонская, Ю. С. Горшунова, Д. А. Толмачев // Modern Science. – 2021. – № 12-2. – С. 110-114.
3. Исследование кардиопротекторных свойств экстракта травы *Hedysarum alpinum* L. / Ю. С. Федорова, С. В. Денисова, Г. В. Береговых, В. М. Третьяк // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н. П. Аввакумовой. – 2020. – С. 88-93.
4. Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Сухих А. С., Кузнецов П. В. Кардиопротекторное средство с выраженной антиоксидантной активностью Патент на изобретение RU 2489162 С1, 10.08.2013. Заявка № 2012110745/15 от 20.03.2012.
5. Экстракт травы *Hedysarum alpinum* L. как компонент продуктов функционального питания с кардиопротективным действием / Ю. С. Федорова, А. Е. Южалин, А. С. Сухих, Т. В. Котова, Ю. В. Захарова // Индустрия питания. – 2019. – Т. 4. – № 3. – С. 52-57.
6. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // М.: ОАО «Издательство Медицина». – 2005. – 832 с.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ**

Довбыш Е. Р., Тюмерекова А. А.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Федорова Ю. С.

## **SIDE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS**

Dovbysh E. R., Tumerekova A. A.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor – PhD, Associate Professor Fedorova Yu. S.

### **Введение**

Первые антидепрессанты были разработаны в клинической практике около 60 лет назад. На данный момент существенно расширилась сфера их клинического применения. В настоящее время антидепрессанты широко используются не только в терапии депрессии, но и для лечения расстройств тревожного спектра, а также других психических заболеваний, в структуре которых отмечается депрессивная симптоматика (биполярное аффективное расстройство (БАР), шизофрения, нарушения пищевого поведения и проч.). Антидепрессанты также активно применяются для лечения болевой симптоматики (при терапии соматических и неврологических заболеваний). Но при этом полностью избавиться от побочных эффектов препаратов этой группы, которые влияют на многие системы организма человека, полностью не удастся.

Появление тех или иных побочных эффектов в основном объясняется действием лекарственного препарата на специфические биомишени, в связи с чем попытки обнаружения системных зависимостей между многочисленными побочными эффектами и сложным профилем мишень-специфичной

активности часто обсуждаются в научной литературе. Однако подобные исследования сопряжены со многими объективными проблемами. Главная из них состоит в недостатке качественных и статистически значимых экспериментальных данных о взаимосвязях между приемом лекарств и конкретными побочными эффектами. В настоящее время эту проблему решают путем создания и многолетнего ведения баз спонтанных отчетов, таких как FDA AERS и другие. Несмотря на очевидную полезность подобных баз, содержащаяся в них информация страдает от многих недостатков, обсуждаемых в литературе. Профиль мишень-специфического действия лекарств оценивают при помощи специализированных баз химик-биологических данных, таких как ChEMBL, PubChem, DrugBank и другие.

В нынешнее время актуальность данной теме возросла, так как спрос на антидепрессанты в России в начале 2022 года увеличился на 43%, на это в большой степени повлияла пандемия и её последствия.

### **Объекты и методы исследования**

Анализ, обобщение и оценка информации, предоставленной в ранее опубликованных статьях и исследованиях русских и иностранных авторов из русскоязычных и иностранных источников.

### **Результаты**

Ниже будут представлены таблицы с возможными побочными эффектами различных групп антидепрессантов и вероятностью проявления подобных эффектов (в сравнительной степени).

**Таблица 1**

### **Влияние антидепрессантов на активность нейронов, создающее побочные эффекты [1]**

| Активность нейронов | Основные проявления                          |  |
|---------------------|--|--|
|                     | «психические»                                | «соматические»   |
| Серотониновые       | Беспокойство, тревога, паника, нарушение сна | Головные боли, сексуальная дисфункция, тошнота, диарея, снижение аппетита, потеря веса |
| Дофаминовые         | Беспокойство, неусидчивость, нарушение       | Тошнота, рвота, снижение артериального давления  |

| Активность нейронов | Основные проявления                        |  |
|---------------------|--|--|
|                     | «психические»                              | «соматические»   |
|                     | сна  |  |
| Норадреналиновые    | Беспокойство, неусидчивость, нарушение сна | Тремор, сухость во рту, тахикардия, повышение артериального давления   |
| Гистаминовые        | Сонливость, снижение уровня бодрствования  | Повышение аппетита и прибавка веса   |
| Ацетилхолиновые     | Ухудшение памяти и внимания                | Сухость во рту, нарушение аккомодации и мочеиспускания, запоры, повышение внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме, нарушения ритма сердца |

**Таблица 2**

**Основные побочные эффекты три- и тетрациклических антидепрессантов [2, 3]**

| Препараты    | Ортостатическая гипотония (блокада $\alpha$ -адренорецепторов) | Холинолитическое действие (блокада М-холинорецепторов) | Нарушение сердечной проводимости |
|--------------|--|--|----------------------------------|
| Амитриптилин | ++   | ++++   | +                                |
| Доксепин     | ++   | +++  | ±                                |
| Имипрамин    | ++   | +++  | +                                |
| Кломипрамин  | ++   | +++  | +                                |
| Тримипрамин  | ++   | +++  | +                                |
| Дезипрамин   | ++   | ++   | +                                |
| Мапротилин   | ++   | ++   | +                                |
| Миансерин    | ++   | ±  | ±                                |
| Амоксапин    | ++   | ±  | +                                |
| Азафен       | -  | ±  | -                                |
| Тианептин*   | -  | +  | -                                |

Примечание: ++++ – типичный побочный эффект;

+++ – часто встречающийся побочный эффект;

++ – редко встречающийся побочный эффект;

± – возможный побочный эффект;

- отсутствие побочного эффекта;

\* – препарат трициклической структуры, стимулирующий обратный захват серотонина

**Таблица 3**

**Основные побочные действия (ПД) серотонинергических антидепрессантов [4, 5]**

| ПД      | Флувоксамин | Флуоксетин | Пароксетин | Циталопрам | Сертралин |
|---------|-------------|------------|------------|------------|-----------|
| Тошнота | +++         | +++        | +++        | +++        | +++       |
| Диарея  | +           | ++         | +          | +          | +++       |

| ПД                               | Флуво-<br>ксамин | Флуо-<br>ксетин | Паро-<br>ксетин | Цитало-<br>прам | Сертралин |
|----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|
| Снижение аппетита                | ±                | +++             | ±               | ±               | +         |
| Запор                            | +                | ±               | ++              | ++              | ±         |
| Бессонница                       | ++               | +++             | ++              | +++             | ++        |
| Сонливость                       | +++              | ++              | +++             | ++              | ++        |
| Раздражительность                | ++               | ++              | ±               | ±               | +         |
| Тревога                          | +                | ++              | ±               | ±               | ±         |
| Мания                            | ±                | ++              | +               | ±               | ±         |
| Нарушения половой<br>функции     | ±                | +++             | +++             | ++              | +++       |
| Головная боль                    | ++               | ++              | +               | +++             | +++       |
| Тремор                           | ++               | ++              | +++             | +++             | ++        |
| Гипергидроз                      | +                | ++              | +++             | +++             | ++        |
| Сухость во рту                   | ++               | ++              | ++              | +++             | ++        |
| Кожная сыпь                      | ±                | ++              | ±               | ±               | ±         |
| Аллергические<br>реакции         | ±                | ±               | ±               | ±               | ±         |
| Экстрапирамидные<br>расстройства | ±                | ±               | +               | ±               | +         |
| Гипонатриемия                    | ±                | +               | +               | ±               | +         |
| Отеки                            | ±                | ±               | +               | ±               | ±         |
| Судорожный<br>синдром            | ±                | ±               | ±               | ±               | ±         |

Примечание: +++ – часто встречающийся побочный эффект;

++ – редко встречающийся побочный эффект;

+ – очень редко встречающийся побочный эффект;

± – возможный побочный эффект

## Обсуждение

По представленным выше результатам можно определить, что антидепрессанты вызывают побочное действие во многих системах и функциях организма, таких как ЦНС, пищеварительная система, органы зрения, головной мозг и его когнитивные функции, сердечно-сосудистая система, функции печени и проч. [6, 7]. Также в настоящее время остается открытым вопрос о том, повышают ли антидепрессанты риск суицида [8].

Некоторые побочные эффекты данных препаратов можно купировать прекращением приёма, однако и это может привести к серьёзным последствиям, например, к синдрому отмены [9].

После анализа таблиц, представленных выше, можно сделать вывод о том, что наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются тошнота, сонливость, нарушения половой функции, тремор, гипергидроз, а

также бессонница (перечисленные эффекты зависят от биомимики препарата) и т.д.

### **Выводы**

Обращая внимание на результаты, можно сделать вывод о том, что даже антидепрессанты могут обладать побочным действием, которые может сильно отличаться в зависимости от специфической биомимики препарата. Многие из побочных эффектов, представленных выше, не ведут к летальному исходу, но заметно усложняют жизнь. Поэтому терапия подобными препаратами должна быть строго регламентирована.

### **Список литературы**

1. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge University Press, 2013. – 1117 P.
2. Дроговоз, С. М., Штрыголь, С. Ю., Щекина, Е. Г. и др. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: Учебник-справочник. – 2-е изд., перераб. и доп. – Харьков: Титул, 2018. – 640 с.
3. Зборовский, А. Б., Тюренков, И. Н., Белоусов, Ю. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «Мед.информ-во», 2011. – 656 с.
4. Cassem, N. Cardiovascular effects of antidepressants // J. Clin. Psychiatry. – 1982.
5. Papakostas, G. I., Thase, M. E., Fava, M. et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotoninreuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents // Biol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 62, N 11. – P. 1217-1227.
6. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis // The Lancet. – 2018. – Vol. 391. – P. 1357-1366.
7. Hengartner, M. P., & Plöderl, M. (2019). Newer-generation antidepressants

and suicide risk in randomized controlled trials: A re-analysis of the FDA database. *Psychotherapy & Psychosomatics*. 2019;88:247-248.

8. Tandt, H., Audenaert, K., van Heeringen C. SSRI's (selective serotonin reuptake inhibitors) and suicidality in adults, adolescents and children (нид.) = Ssri's en suïcidaliteit bij volwassenen, adolescenten en kinderen // *Tijdschrift voor psychiatrie*. – Нидерланды: Uitgeverij De Tijdstroom, 2011. – Bd. 51, nr. 6. – P. 387-393.

9. Haddad, P. M. Antidepressant discontinuation syndromes (англ.) // *Drug Saf (journal)*. – 2015. – Vol. 24, no. 3. – P. 183-197. – PMID 11347722.

## **ИЗУЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ**

Джупаров А. С., Джупарова И. А., Ибрагимова Г. Я.

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Новосибирск*

**Аннотация:** Уменьшение уровня жизни, увеличение общей заболеваемости населения и серьезные трудности, связанные с материальными и финансовыми ресурсами здравоохранения Новосибирской области, требуют создания ряда мероприятий, которые будут усовершенствовать потенциал и мероприятия по оказанию фармацевтической помощи населению, что будет способствовать сохранению их социальных гарантий. **Целью** исследования являлась разработка методики и оценка потенциала фармацевтической помощи населению Новосибирской области. **Материалы и методы:** анализ литературы по теме исследования, анализ фармацевтической документации, анкетирование, статистическая обработка результатов, метод SWOT-анализа, метод экспертных оценок, метод контент-анализа. **Результаты.** В статье описываются результаты экспертной оценки, отражающие уровень оказания фармацевтической помощи населению.

**Заключение.** Исследование позволило установить, что ключевым направлением развития инфраструктуры обеспечения населения фармацевтической помощью в Новосибирской области является формирование и внедрение системы качества в деятельность субъектов обращения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** экспертные оценки, социальные гарантии, система качества, фармацевтическая помощь.

## **STUDY OF THE PHARMACEUTICAL CARE SYSTEM IN THE NOVOSIBIRSK REGION**

Dzhuparov A. S., Dzhuparova I. A., Ibragimova G. Ya.

*Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia,  
Russia, Novosibirsk*

**Annotation:** A decrease in the standard of living, an increase in the general morbidity of the population and serious difficulties associated with the material and financial resources of the health care of the Novosibirsk region require the creation of a number of measures that will improve the potential and measures to provide pharmaceutical assistance to the population, which will contribute to the preservation of their social guarantees. The purpose of the study was to develop a methodology and assess the potential of pharmaceutical assistance to the population of the Novosibirsk region. **Materials and methods:** analysis of literature on the research topic, analysis of pharmaceutical documentation, questionnaires, statistical processing of results, SWOT analysis method, expert evaluation method, content analysis method. **Results.** The article describes the results of an expert assessment reflecting the level of pharmaceutical care provided to the population. **Conclusion.** The study allowed us to establish that the key direction of the development of the infrastructure for providing the population with pharmaceutical care in the Novosibirsk region is the formation and implementation of a quality system in the activities of subjects of circulation of medicines.

**Keywords:** expert assessments, social guarantees, quality system, pharmaceutical care.

## **Введение**

В соответствии со ст.55 Федерального закона РФ от 12.04.2010 г.61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» медицинским организациям, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность и их обособленным подразделениям (амбулаториям, фельдшерским и фельдшерско-акушерским пунктам (ФАП), центрам (отделениям), общей врачебной (семейной практики), расположенным в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, разрешено осуществлять розничную торговлю лекарственными препаратами, зарегистрированными на территории РФ [2].

Вместе с тем, проблемы лекарственного обеспечения населения и особенно удаленных территорий с позиции формирования регионального подхода, изучены недостаточно [4].

**Цель исследования** – разработка методики и оценка потенциала фармацевтической помощи населению Новосибирской области.

Для реализации поставленной цели определена следующая **задача**:

– разработать анкету для экспертной оценки факторов для выявления стратегических возможностей и угроз раскрытию потенциала фармацевтической помощи населению Новосибирской области [1].

## **Материалы и методы**

На основе контент-, SWOT-анализов, методов экспертных оценок подвергались анализу данные социологического опроса, отражающие уровень оказания фармацевтической помощи населению Новосибирской области; теоритический анализ литературы по теме исследования, анализ фармацевтической литературы, связанной с темой исследования, статистическая обработка результатов.

## **Результаты и обсуждение**

Экспертам был предложен перечень качественных характеристик

лекарственной помощи. В основе перечня был использован метод контент-анализа фармацевтической литературы по лекарственному обеспечению жителей Новосибирской области.

Так же в перечне была создана экспертная группа, основой которой являлись руководители аптечных сетей города Новосибирска, заведующие аптекой и непосредственно специалисты отдела лекарственного обеспечения Министерства Здравоохранения Новосибирской области, Территориального управления Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Новосибирской области. Общая численность экспертной группы составила 35 человек.

Были выделены следующие критерии экспертного состава: ученая степень, стаж работы и квалификационная категория, что позволило дать оценку уровню компетентности экспертному составу и составила (0,63). Так же был выделен показатель коэффициента аргументации, который составил (0,99). Согласованность мнений экспертной группы проводилась с применением коэффициента конкордации. Так же была подтверждена вариабельность относительно расхождения во мнениях двух экспертов, которая составила не более 2 %.

Установлено, что потенциал фармацевтической помощи в Новосибирской области находится в относительно благоприятных условиях, что связано с действием факторов внешней среды. Для повышения потенциала фармацевтической помощи необходимо и совершенствовать сильные стороны и развивать возможности для усиления положительного действия на уровень фармацевтической помощи населению в Новосибирской области [3].

Тем самым можно сделать вывод, что лекарственная помощь населению Новосибирской области имеет ряд преобладаний положительных сторон над слабыми и при этом потенциальные возможности превосходят уровень потенциальных угроз, а также необходимо продолжить усовершенствование фармацевтической помощи в целом по региону.

Угрозы, наряду со слабыми сторонами фармацевтической помощи

Новосибирской области могут препятствовать развитию региональной лекарственной политики: снижению реальных доходов населения, росту цен на лекарственные препараты.

### **Заключение**

Развитая инфраструктура обеспечения населения фармацевтической помощью в Новосибирской области, принятие и реализация федеральных программ по стратегии ЛОН и развитию здравоохранения в РФ, внедрение розничной торговли дистанционным способом ЛП и других ТАА, формирование и внедрение системы качества в деятельность субъектов обращения лекарственных средств представляют собой сильные стороны фармацевтической помощи, которые превышают отрицательные стороны программы, а именно недостаточно эффективная организация работы первичного амбулаторно-поликлинического звена. Потенциальные возможности, а именно увеличение продолжительности и улучшение качества жизни отдельных категорий граждан преобладают над потенциальными угрозами, что побуждает разработать мероприятия по устранению потенциальных угроз и использованию ресурсных возможностей лекарственной помощи в Новосибирской области [5].

### **Список литературы**

1. Гетьман, М. А. Система лекарственного обеспечения и принципы организации субъектов федеральной программы дополнительного медицинского страхования / М. А. Гетьман // Всерос. совещ. по вопросам регулирования в сфере обращения лек. средств и мед. изделий – М., 2004. – С. 38-39.
2. Джупарова, И. А. Разработка методики SWOT-анализа системы обеспечения необходимыми лекарственными средствами на региональном уровне / И. А. Джупарова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 12. Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf>
3. Спичак, И. В. Анализ стратегического потенциала фармацевтической помощи детям с заболеваниями суставов / И. В. Спичак, Ю. С. Дерезлазова //

Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 10 (129), вып. 18/4. – С. 60-65.

4. Спичак, И. В. Совершенствование фармацевтической помощи детям с заболеваниями суставов на территории Белгородской области / И. В. Спичак, Ю. С. Дерезлазова // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154), вып. 22/2. – С. 39-46.

5. Фомина, А. В. Научное обоснование приоритетных направлений совершенствования системы обеспечения доступности лекарственной помощи населению: автореф. дис. д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Фомина А. В. – М., 2007. – 48 с.

## **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. ПЕРСПЕКТИВЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Еремеева М.С., Шахманова Л.Ш

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – к.фарм.н., доцент Г.В. Береговых

**Аннотация:** Цель данного исследования – обзор препаратов для инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 1 типа и определение перспектив обеспечения населения России лекарственными препаратами инсулина. С помощью анализа научных источников был обозначен ряд препаратов для лечения сахарного диабета 1 типа. Благодаря анализу актуальных статей и публикаций удалось определить благоприятные перспективы обеспечения пациентов препаратами инсулина.

**Ключевые слова:** Инсулинотерапия, сахарный диабет I типа, инсулин, рынок инсулина, импортозамещение.

# INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES. PROSPECTS FOR PROVIDING PATIENTS WITH MEDICINE

Eremeeva M.S., Shakhmanova L.Sh.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Beregovykh G. V.

**Abstract:** The purpose of the study was to review drugs for insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus and to determine the prospects for the Russian population with insulin drugs. Through analysis of scientific sources, a number of drugs for the treatment of type 1 diabetes have been identified. Thanks to the analysis of relevant articles and publications, it was possible to determine the beneficial effects for patients with insulin.

**Keywords:** Insulin therapy, type I diabetes mellitus, insulin, insulin market, import substitution.

## **Введение**

Общая численность пациентов с сахарным диабетом в России, состоящих на диспансерном учете, на 1 января 2021 г., по данным регистра сахарного диабета в Российской Федерации, составила 4 799 552 человек, из них пациентов с сахарным диабетом 1 типа – 265,4 тысяч человек, в Кемеровской области – 4 239 человек.

Лечение сахарного диабета первого типа в основном заключается в инсулинотерапии. Инсулинотерапия – введение в организм человека препаратов инсулина в количестве, необходимом пациенту. Инсулин – гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы тканями [1].

В данной ситуации, сложившейся в мире, происходят различные изменения в поставках товаров из-за рубежа, в том числе и поставках лекарственных средств. На основании этих обстоятельств было принято решение изучить наличие препаратов инсулина в аптеках и определить ближайшие перспективы обеспечения населения лекарственными средствами для лечения сахарного диабета первого типа.

### **Объекты и методы исследования**

Для выполнения работы был проведен анализ научной литературы, статей и учебных пособий по данной тематике, анализ базы данных регистра сахарного диабета в России [2], а также анализ и сравнение данных о наличии медикаментов для лечения сахарного диабета первого типа в розничной продаже в сети аптек «Лека».

### **Результаты и их обсуждение**

В качестве средств заместительной терапии у больных с сахарным диабетом I типа назначают препараты инсулина.

Классификация препаратов инсулина по происхождению:

- Природные препараты инсулинов, изготавливаемые из поджелудочных желез крупного рогатого скота или свиней.
- Человеческие инсулины, получаемые с помощью методов генной инженерии путем ДНК-рекомбинантной технологии.

В России используют только генно-инженерные человеческие инсулины.

Классификация препаратов по продолжительности действия представлена в таблице 1.

**Классификация препаратов инсулина по продолжительности действия**

| Продолжительность действия |             | Российские препараты                                  | Зарубежные препараты  |
|----------------------------|-------------|---|---|
| Короткое действие          | 4-8 часов   | Ринсулин Р (8 ч.),<br>РинЛиз (2-5 ч.)                 | Хумулин Регуляр (5-7ч.), НовоРапид Пенфилл (3-4 ч.), Хумалог (3-4 ч.), Актрапид МС 40 Ед/мл (6-8 ч.), Инсуман Рапид ГТ (7-9 ч.) |
| Средней продолжительности  | 10-19 часов | Инсулин-Ферейн ЧС (18-20 ч.)                          | Инсуман Комб 25 ГТ (10-19 ч.)   |
| Длительное действие        | 22-28 часов | РинГлар (24-29 ч.),<br>Ринсулин Микс 30/70 (18-24 ч.) | Монотард НМ (24 ч.), Протафан НМ (24 ч.), Хумулин Регуляр (24 ч.), Ультратард (24-28 ч.), Лантус (24-29 ч.)                     |
| Сверхдлительное действие   | 30-36 часов | Инсулин-ультралонг СМК (30-36 ч.)                     | Терсиба ФлексТач (42ч.)   |

Препараты инсулина выпускают во флаконах 5 и 10 мл, а также в картриджах по 3 мл с содержанием действующего вещества 40, 80 или 100 ЕД в 1 мл. Для точного дозирования препаратов инсулина и для удобства использования созданы ручные полуавтоматические дозаторы, которые представляют шприц в виде авторучки со вставляющимся картриджем [3].

Основными поставщиками инсулинов для России являются зарубежные компании, которые производят большую часть инсулинов – французская «Sanofi», датская «Novo Nordisk» и американская «Eli Lilly», а также российские «Герофарм», «Эндодженикс» и «Профитмед». По данным на 2021 год российские фармацевтические компании увеличили долю на отечественном рынке инсулинов, потеснив зарубежных производителей. В частности, в 2020 году более чем вдвое возрос объем государственных контрактов самого крупного российского поставщика инсулина «Герофарм» – до 1,8 млрд руб. (+10,6 % против +4,6 % годом ранее) [4,5].

Рост количества препаратов инсулина отечественного происхождения обусловлен реализацией федеральной программы «Фарма2020». Программа была утверждена в 2014 году со сроком реализации сначала до 2020 года, затем

срок был продлен до 2024 года. Главные цели программы – наладить на территории России производства лекарственных средств полного цикла и простимулировать развитие инновационных технологий. К 2024 году, согласно планам правительства, в России должно производиться 93 % препаратов, включенных в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [4, 6].

В статье, опубликованной 10 марта 2022 года на сайте издательства «Интерфакс», говорится, что Министерство Здравоохранения России заявило, что Основные мировые производители инсулинов письменно подтвердили продолжение своей работы на российском рынке и продолжение поставок [7].

Препараты инсулина входят в перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов, поэтому все пациенты могут получать лекарства для лечения сахарного диабета бесплатно по рецепту врача. Дефицита инсулина в государственных аптеках нет.

Если пациент намерен самостоятельно приобрести препарат инсулина – у него могут возникнуть трудности, так как в связи с неустойчивой политической ситуацией в мире ассортимент препаратов инсулина значительно сократился в негосударственных аптеках. Например, в сети аптек «Лека» (более 60 филиалов в Кемеровской и Томской областях) в ассортименте на 2022 год доступны только два лекарственных препарата – Актрапид НМ р-р д/ин. 100 МЕ/мл в ампулах по 10 мл и Протафан НМ суспензия п/к 100 МЕ/мл в ампулах по 10 мл. В то время как в 2021 году, наряду с этими препаратами, к покупке были доступны Актрапид НМ пенфилл, картриджи 100 МЕ/мл , 3 мл и Протафан НМ пенфилл, картриджи 100 МЕ/мл , 3 мл.

### **Выводы**

С помощью анализа литературы удалось определить основные препараты для инсулинотерапии у больных с распространенным заболеванием – сахарным диабетом 1 типа.

Несмотря на высокую потребность населения в препаратах инсулина и политическую ситуацию в мире, благодаря поддержке государством отечественных производителей лекарственных препаратов и сохранению поставок лекарственных средств в Россию из-за рубежа, дефицита лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 1 типа удастся избежать.

### **Благодарность**

Выражаем благодарность Кожевниковой Анне Борисовне, директору ООО «МЕГА-МАРКЕТ» (сеть аптек «Лека») за сотрудничество и предоставленную информацию.

### **Список литературы**

1. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 1 типа у взрослых. М.: Общественная организация «Российская организация эндокринологов», 2021. - 167 с.
2. Федеральный регистр больных сахарным диабетом: сайт. – URL: <http://sd.diaregistry.ru> (дата обращения 17.04.2022).
3. Аляутдин Р. Н. Фармакология: учебник / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская; под ред. Р. Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 704 с
4. Российские производители дженериков потеснили иностранных производителей инсулина на рынке РФ. – Текст: электронный // Moscow Daily News. – URL: <https://www.mn.ru/smart/rossijskie-proizvoditeli-dzhenerikov-potesnili-inostrannyh-proizvoditelej-insulina-na-rynke-rf> (дата обращения 17.04.2022).
5. Отечественный инсулин: за или против? – Текст: электронный // Комсомольская правда. – URL: <https://www.kp.ru/daily/27084/4156264> (дата обращения 17.04.2022).
6. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»:

постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 года №305// Собрание законодательства. – 2019. – №14 (часть III). – ст. 1546.

7. Основные мировые производители инсулина согласились продолжить работы на рынке РФ. – Текст: электронный // Интерфакс. – URL: <https://www.interfax.ru/russia/827322> (дата обращения 17.04.2022).

## **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА. ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Еремеева М. С., Шахманова Л. Ш.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Береговых Г. В.

**Аннотация:** По разным данным, в мире от 230 до 347 миллионов человек или около 6 % взрослого населения страдают от сахарного диабета. В результате проведенного сравнительного анализа доступной информации и данных, предоставленных ООО «МЕГА-МАРКЕТ» (сеть аптек «Лека»), России активно осваивается производство препаратов, применяемых при лечении сахарного диабета, в том числе, генно-инженерного инсулина с доказанной безопасностью и эффективностью.

**Ключевые слова:** инсулиноterapia, сахарный диабет 1 типа, инсулин, рынок инсулина, импортозамещение.

## **INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES. PROSPECTS FOR PROVIDING PATIENTS WITH MEDICINE.**

Eremeeva M. S., Shakhmanova L. Sh.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Beregovykh G. V.

**Abstract:** According to various sources, in the world from 230 to 347 million people, or about 6% of the adult population, is diagnosed with diabetes. As a result of the analysis of the analysis of available information and data provided by MEGA-MARKET LLC (Leka pharmacy chain), Russia is actively studying the production of drugs, prosecution when diabetes is detected, including genetically engineered insulin with discovered safety and efficiency.

**Keywords:** insulin therapy, type 1 diabetes mellitus, insulin, insulin market, import substitution.

### **Введение**

Общая численность пациентов с сахарным диабетом, состоящих на диспансерном учете, в России на 1 января 2021 г., по данным регистра сахарного диабета, составила 4 799 552 человек, из них пациентов с сахарным диабетом 1 типа – 265,4 тысяч человек. По Кемеровской области на учете по поводу сахарного диабета состоит 4 239 человек.

В ситуации, сложившейся в мире, высок риск нарушения поставок импортных товаров, в том числе и лекарственных средств. Лечение сахарного диабета первого типа в основном заключается в инсулинотерапии [1]. Подавляющее большинство доз инсулина, используемого в России, ввозятся из-за рубежа. Поэтому мы считаем актуальным изучить ассортимент препаратов инсулина импортного и отечественного производства и определить перспективы обеспечения им населения.

### **Объекты и методы исследования**

Анализ литературы и интернет-ресурсов по лечению сахарного диабета, анализ базы данных регистра сахарного диабета в России [2], анализ и сравнение данных о наличии медикаментов для лечения сахарного диабета первого типа в розничной продаже в сети аптек «Лека». Номенклатура

инсулинов.

### Результаты и их обсуждение

Основным лекарственным средством для лечения сахарного диабета 1 типа являются препараты инсулина. По происхождению выделяют:

- Природные препараты инсулинов, изготавливаемые из поджелудочных желез крупного рогатого скота или свиней.
- Человеческие инсулины, получаемые с помощью методов генной инженерии путем ДНК-рекомбинантной технологии.

В России используют только генно-инженерные человеческие инсулины.

Классификация препаратов по продолжительности действия представлена в табл. 1.

**Таблица 1**

### Классификация препаратов инсулина по продолжительности действия

| Продолжительность действия |             | Российские препараты                                  | Зарубежные препараты  |
|----------------------------|-------------|---|---|
| Короткое действие          | 4-8 часов   | Ринсулин Р (8 ч.),<br>РинЛиз (2-5 ч.)                 | Хумулин Регуляр (5-7ч.),<br>НовоРапид Пенфилл (3-4 ч.),<br>Хумалог (3-4 ч.),<br>Актрапид МС 40 Ед/мл (6-8 ч.),<br>Инсуман Рапид ГТ (7-9 ч.) |
| Средней продолжительности  | 10-19 часов | Инсулин-Ферейн ЧС (18-20 ч.)                          | Инсуман Комб 25 ГТ (10-19 ч.)   |
| Длительное действие        | 22-28 часов | РинГлар (24-29 ч.),<br>Ринсулин Микс 30/70 (18-24 ч.) | Монотард НМ (24 ч.),<br>Протафан НМ (24 ч.),<br>Хумулин Регуляр (24 ч.),<br>Ультратард (24-28 ч.),<br>Лантус (24-29 ч.)                     |
| Сверхдлительное действие   | 30-36 часов | Инсулин-ультралонг СМК (30-36 ч.)                     | Терсиба ФлексТач (42ч.)   |

Препараты инсулина выпускают во флаконах 5 и 10 мл, а также в картриджах по 3 мл с содержанием действующего вещества 40, 80 или 100 ЕД в 1 мл. Для точного дозирования препаратов инсулина и для удобства использования созданы ручные полуавтоматические дозаторы, которые

представляют шприц в виде авторучки со вставляющимся картриджем [3].

Основными поставщиками инсулинов для России являются зарубежные компании, которые производят большую часть инсулинов – французская «Sanofi», датская «Novo Nordisk» и американская «Eli Lilly», а также российские «Герофарм», «Эндодженикс» и «Профитмед». ВОЗ рекомендует странам с населением более 50 млн человек для стабильного обеспечения инсулином больных сахарным диабетом создавать собственное производство.

По данным на 2021 год российские фармацевтические компании увеличили долю на отечественном рынке инсулинов, потеснив зарубежных производителей. В частности, в 2020 году более чем вдвое возрос объем государственных контрактов самого крупного российского поставщика инсулина «Герофарм» – до 1,8 млрд руб. (+10,6 % против +4,6 % годом ранее). ООО «Герофарм» входит в состав лидеров среди разработчиков и производителей медицинских генно-инженерных препаратов в России, безопасность и эффективность производимого им генно-инженерного инсулина человека (от субстанции до лекарственных форм) доказаны [4, 5].

Рост количества препаратов инсулина отечественного производства обусловлен реализацией федеральной программы «Фарма2020». Программа была утверждена в 2014 году со сроком реализации до 2024 года. Главные цели программы – наладить на территории России производства лекарственных средств полного цикла и простимулировать развитие инновационных технологий. В частности, до 2024 года в России должно производиться 93 % препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [4, 6], к которому относятся препараты инсулина. Пациенты могут получать лекарства для лечения сахарного диабета бесплатно по рецепту врача.

В заявлении Министерства Здравоохранения России от 10 марта 2022 года говорится о том, что Основные мировые производители инсулинов письменно подтвердили продолжение своей работы на российском рынке и продолжение поставок [7].

Дефицита инсулина в государственных аптеках нет.

Если пациент намерен самостоятельно приобрести препарат инсулина - у него могут возникнуть трудности, так как в связи с неустойчивой политической ситуацией в мире ассортимент препаратов инсулина значительно сократился в негосударственных аптеках. Например, в сети аптек «Лека» (более 60 филиалов в Кемеровской и Томской областях) в ассортименте на 2022 год доступны только два лекарственных препарата - Актрапид НМ р-р д/ин. 100 МЕ/мл в ампулах по 10 мл. и Протафан НМ суспензия п/к 100 МЕ/мл в ампулах по 10 мл. В то время как в 2021 году, наряду с этими препаратами, к покупке были доступны Актрапид НМ пенфилл, картриджи 100 МЕ/мл , 3 мл и Протафан НМ пенфилл, картриджи 100 МЕ/мл , 3 мл.

### **Заключение**

В результате обработки информации и данных, предоставленных ООО «МЕГА-МАРКЕТ» (сеть аптек «Лека»), выяснено, что активно осваивается производство отечественных препаратов, применяемых при лечении сахарного диабета. Несмотря на высокую потребность населения в препаратах инсулина и большой удельный вес импортных препаратов, благодаря поддержке государством отечественных производителей лекарственных препаратов и сохранению поставок лекарственных средств в Россию из-за рубежа, дефицита лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 1 типа удастся избежать.

### **Благодарности**

Выражаем благодарность Кожевниковой Анне Борисовне, директору ООО «МЕГА-МАРКЕТ» (сеть аптек «Лека») за сотрудничество и предоставленную информацию.

### **Список литературы**

1. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 1 типа у взрослых. М.: Общественная организация «Российская организация эндокринологов», 2021. – 167 с.

2. Федеральный регистр больных сахарным диабетом: сайт. – URL: <http://sd.diaregistry.ru> (дата обращения 17.04.2022).

3. Аляутдин Р. Н. Фармакология: учебник / Р. Н. Аляутдин, Н. Г. Преферанский, Н. Г. Преферанская; под ред. Р. Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 704 с

4. Российские производители дженериков потеснили иностранных производителей инсулина на рынке РФ. – Текст: электронный // Moscow Daily News. – URL: <https://www.mn.ru/smart/rossijskie-proizvoditeli-dzhenerikov-potesnili-inostrannyh-proizvoditelej-insulina-na-rynke-rf> (дата обращения 17.04.2022).

5. Отечественный инсулин: за или против? – Текст: электронный // Комсомольская правда. – URL: <https://www.kp.ru/daily/27084/4156264> (дата обращения 17.04.2022).

6. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»: постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 года № 305 // Собрание законодательства. – 2019. – №14 (часть III). – ст. 1546.

7. Основные мировые производители инсулина согласились продолжить работы на рынке РФ. – Текст: электронный // Интерфакс. – URL: <https://www.interfax.ru/russia/827322> (дата обращения 17.04.2022).

**БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙЗАЖ И ПРОДУКЦИЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ПРИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ГБУЗ «ККЦОЗШ»**

Жевлаков А. А., Медведева К. В.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Проанализированы особенности видового состава возбудителей инфекций мочеполовой системы, спектр их устойчивости к препаратам антибактериальной группы, учитывая механизм резистентности на продукцию бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) к антимикробным препаратам. Всего обследовано 169 пациентов, страдающих инфекцией мочеполового тракта.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, бета-лактамазы расширенного спектра действия, антибиотикорезистентность.

**BACTERIOLOGICAL PICTURE AND PRODUCTION OF  
BETALACTAMASES OF EXTENDED ACTION SPECTRUM IN  
URINARY TRACT INFECTION IN STATE AUTONOMOUS HEALTH  
INSTITUTION «KUZBASS CLINICAL CENTER OF MINERS' HEALTH  
PROTECTION»**

Zhevlakov A. A., Medvedeva K. V.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Ph.D in Pharmacology, Associate Professor V.V. Khalakhin

**Abstract:** The features of the species composition of pathogens of urinary system infections, the spectrum of their resistance to drugs of the antibacterial group, are analyzed, taking into account the mechanism of resistance to the production of extended action spectrum betalactamases to antibacterial drugs. In total, 169 patients suffering from urinary tract infection were examined.

**Keywords:** urinary tract infections, extended action spectrum betalactamases, antibiotic resistance.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) широко распространены не только в нашей стране, но и в других государствах. В России каждый год с этой проблемой сталкивается от 26 до 30 миллионов человек, что составляет примерно 1000 случаев на 100000 населения [0].

Одной из наиболее значимых проблем в лечении ИМП является резистентность у ряда грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Klebsiella spp.* и др.), которые выступают в качестве возбудителей данного заболевания. Прежде всего, полирезистентность обуславливается образованием патогенными микробами БЛРС [2]. Так, из 1000 случаев ИМП на 100000 населения – 24,6 % вызваны резистентными штаммами *E.coli*, из них 16,2 % – это штаммы, которые выделяют БЛРС. Одной из важнейших задач практической медицины является лабораторная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, которые вызваны условно-патогенными бактериями, а также определение структуры возбудителя, его резистентности и чувствительности к антибиотикам [0].

Согласно сведениям, полученным в рамках иностранных статистических агентств, ИМП – это ежегодная причина около 8 миллионов визитов к врачу. Например, в США (данные на 2020 год) именно ИМП является причиной, по которой 7 миллионов человек обращались за помощью в больницы, что составляет 2006 случаев на 100000 населения, из которых только 9.1% приходится на резистентные штаммы [0]. Среди общего числа обратившихся в год, госпитализация требуется около 10000 человек. При этом на их лечение необходимо до 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике, что сопровождается затратами в 1,6 млрд долларов США [5].

В Кузбассе на 100000 населения приходится 1000 случаев ИМП, что аналогично показателям по всей стране. У грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Klebsiella spp.* и др.) полирезистентность по Кемеровской области составляет 32,3 % из общего числа обратившихся за помощью (представлена статистика урологического центра Кузбасса за 2021 год).

**Цель исследования** – изучить особенности микробной структуры возбудителей инфекций мочеполового тракта, спектра их резистентности к препаратам антибактериального воздействия, принимая во внимание механизм резистентности на продукцию БЛРС к препаратам антимикробной

группы В ГБУЗ «ККЦОЗШ.

### **Материалы и методы исследования**

В ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» города Ленинска-Кузнецкого проведено изучение микрофлоры, выделенной от пациентов с ИМП, которые пребывали на стационарном лечении с 1 февраля 2021 года по 1 февраля 2022 года. Для определения антибиотикочувствительности и идентификации микробов применяли автоматизированную систему VITEK®2 Compact (Biomérieux, Франция). Интерпретирование результатов проводили согласно критериям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST).

### **Результаты и их обсуждение**

Нами было обследовано 169 пациентов ГБУЗ «Кузбасский клинический центр охраны здоровья шахтеров» города Ленинска-Кузнецкого.



Рис. 1. «Распределение больных по нозологиям»

Среди них отобрано 125 (73,9 %) больных, в моче у которых обнаружены микроорганизмы в количестве более  $10^4$  КОЕ/мл. В качестве материала для исследования использовали среднюю порцию свободно выпущенной мочи (20-30 мл), взятой в стерильный контейнер с крышкой, после тщательного туалета наружных половых органов, что полностью соответствует современным требованиям неинвазивного забора материала.

При таких результатах исследования грамотрицательные микроорганизмы в составе микробных ассоциаций были выделены в 41,8 % случаев, грамположительные микроорганизмы – в 37 %. В составе микробных сообществ грамотрицательная флора чаще встречалась в сочетании с другой грамотрицательной (41,7 %), реже – с грамположительной (29,3 %). Грамположительная флора также чаще встречалась в сочетании с другой грамположительной микрофлорой (70 % случаев).

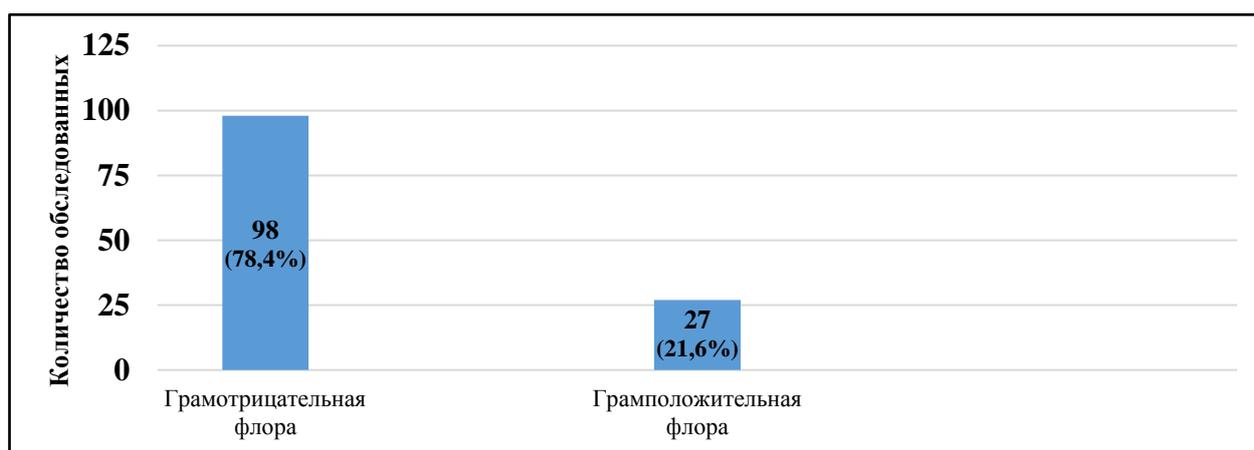


Рис. 2. «Распределение больных по микрофлоре мочи»

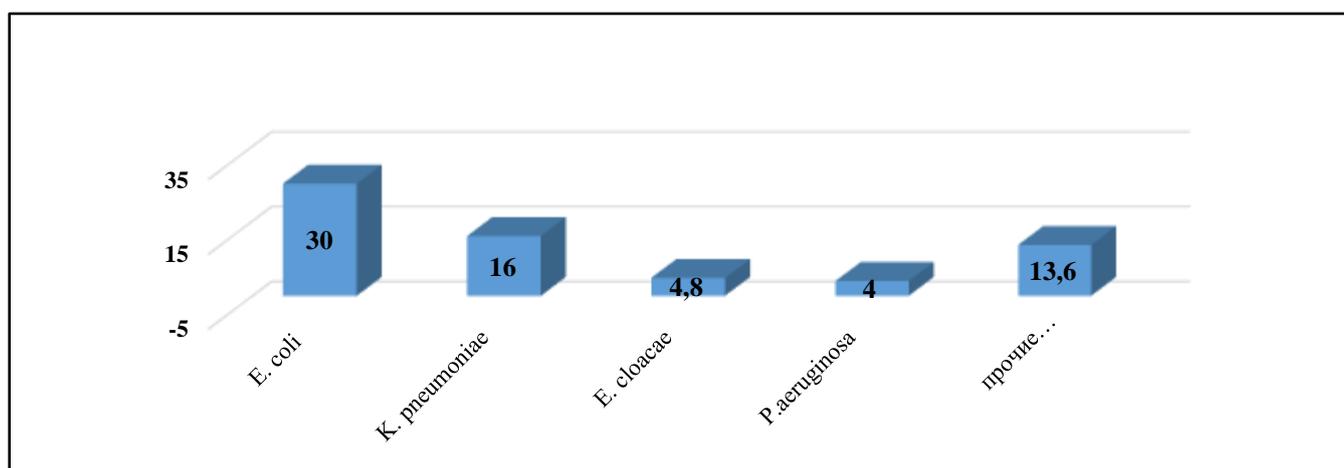


Рис. 3. «Встречаемость грамотрицательных микроорганизмов у пациентов с ИМП, %»

Практически всегда *E. coli* служила причиной возникновения эндогенной инфекции и была выявлена в 16,7 % случаев острого пиелонефрита, в 5,3 % – хронического пиелонефрита, в 2,5 % – острого цистита, в 0,5 % – хронического

цистита, в 2,5 % – лейкоцитурии беременных, в 1 % – мочекаменной болезни.

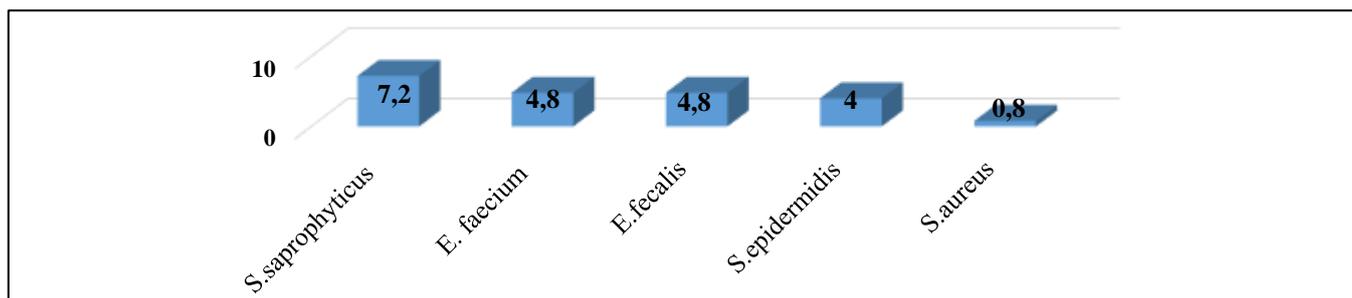


Рис. 4. «Встречаемость грамположительных микроорганизмов у пациентов с ИМП, %»

В рамках этой работы, после выделения и определения возбудителя, нами проводилось исследование их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Было установлено, что *E. coli* имеет высокий уровень резистентности к ампициллину – в 90 % случаев и цефепиму – в 80 %.

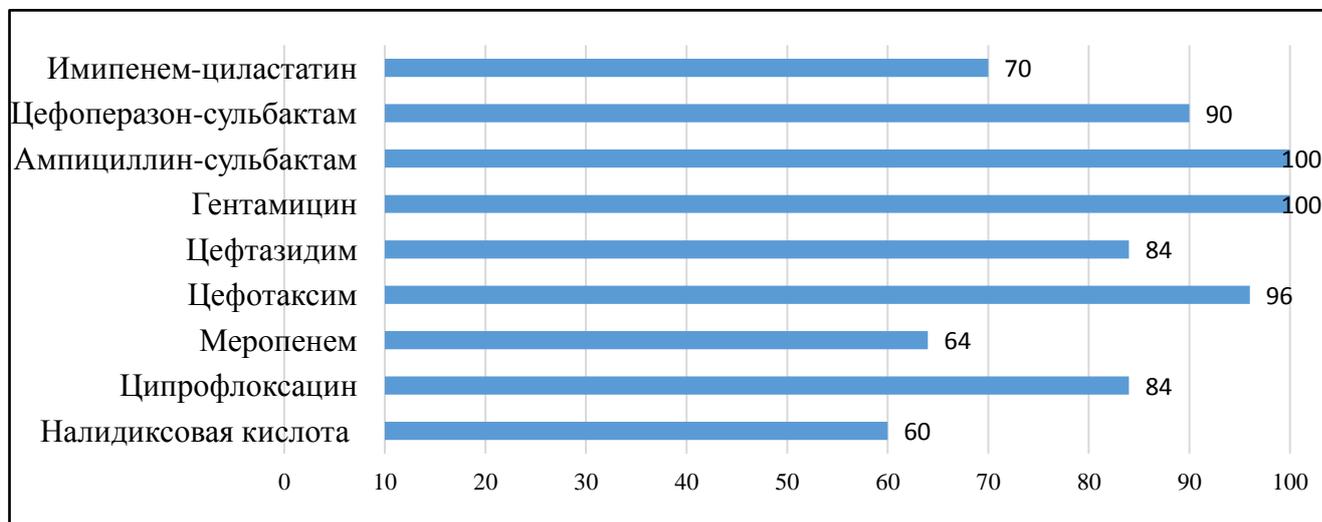


Рис. 5 «Чувствительность *E. coli* к антибактериальным препаратам, %»

*K. pneumoniae* в 90-100 % случаев была восприимчива к большинству антибиотиков, за исключением ампициллина, имипенема-циластатина, цефепима. *P. aeruginosa* чувствительна только к ципрофлоксацину – 60 %, а к остальным антибиотикам в 80% выявлялась невосприимчивость.

Итак, чтобы определить механизмы резистентности *E.coli* к бета-лактамазам, продукция БЛРС была исследована методом «двойных дисков». По итогам из 17 штаммов *E.coli* с пониженной чувствительностью (минимально подавляющая концентрация (МПК)  $\geq 1$ ), к одному из цефалоспоринов были выявлены 41 % штаммов *E. coli*, способных продуцировать БЛРС. Главная причина, по которой формируется антибиотикорезистентность – выработка бета-лактамаз. Штаммы, имеющие подтвержденное наличие БЛРС, считаются устойчивыми ко всем пенициллинам, монобактамам и цефалоспорином вне зависимости от абсолютных значений МПК, а также диаметров зон подавления роста вокруг дисков с цефалоспорином.

На основании результатов представленного исследования можно сделать заключение о том, что в этиологии возбудителей ИМП преобладают *E. coli* и *K. pneumoniae*. Практика показывает, что в 80-90 % случаев они демонстрируют резистентность к наиболее применяемым антибиотикам – ампициллину, цефепиму (максифефу). При этом в 41% случаев штаммов *E.coli* с пониженной чувствительностью к противомикробным препаратам резистентность обусловлена продукцией БЛРС.

Более высокой способностью подавлять рост микробов обладают следующие антибактериальные препараты: фторхинолоны – налидиксовая кислота (невиграмон), ципрофлоксацин (ципролет); карбапенемы – меропенем (меронем); аминогликозиды – гентамицин (гарамидин); пенициллины – ампициллин-сульбактам (уназин); цефалоспорины – цефоперазон-сульбактам (сульперацеф), цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум). Резистентность максифефа и ампициллина к *E. coli*, а также к *K. pneumoniae* при ИМП исключает их использование для эмпирической монотерапии инфекций, которые вызваны представителями семейства *Enterobacteriaceae*.

Особо частыми ошибками при выборе антибиотиков для лечения внебольничных ИМП являются назначение лекарственных препаратов с неустановленной или низкой эффективностью, а также выбор медикаментов с

низкой микробиологической активностью.

### **Пути решения**

1. Обеспечить возможность идентификации микроорганизма, его чувствительности к антибиотикам и выявления БЛРС у всех пациентов с ИМП на бактериологическом анализаторе VITEK®2 Compact (Biomérieux, Франция).

2. Раннее начало адекватного противомикробного лечения после определения возбудителя, которое приведет к повышению эффективности терапии, снижению ее длительности и стоимости.

3. Увеличить разъяснительную работу с населением о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью и применении лекарственных препаратов строго по назначению лечащего врача.

### **Выводы**

1. *E. coli* и *K. Pneumoniae* являются самыми распространенными возбудителями ИМП.

2. Препаратами выбора в отношении штаммов *E. coli*, выделенных у больных с внебольничными ИМП, считаются: налидиксовая кислота (невиграмон), ципрофлоксацин (ципролет), меропенем (меронем), гентамицин (гарамидин), ампициллин-сульбактам (уназин), цефоперазон-сульбактам (сульперацеф), цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум).

3. Высокий уровень резистентности семейства *Enterobacteriaceae* отмечается у пациентов с внебольничными ИМП к таким антибиотикам, как цефепим и ампициллин.

4. Антибиотикорезистентность 41 % внебольничных штаммов *E. coli* связана с продукцией БЛРС.

5. Обращаемость пациентов с ИМП в России и Кузбассе в два раза ниже, чем в США. В то же время процент выявляемости резистентных штаммов в США в 2.7 раза ниже, чем по данным российской статистики, и в 3.5 раза – по данным Кемеровской области. Установленные значения свидетельствуют о наиболее частом и бесконтрольном применении антибактериальных

препаратов в лечении ИМП в нашей стране, и четким врачебным контролем лечения данной инфекции в США.

#### Список литературы

1. Сидоренко, С. В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве / С. В. Сидоренко, Д. В. Иванов // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – № 3. – С. 3-8.

2. Лисицына, Е. С. Обнаружение генетических маркеров резистентности к В-лактамам антибиотикам у грамотрицательных микроорганизмов с помощью ПЦР-диагностики / Е. С. Лисицына, Т. В. Черенькая // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – № 5. – С. 9-10.

3. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – 3-е изд. – Смоленск : МАКМАХ, 2019. – 464 с.

4. Foxman, B. The epidemiology of urinary tract infection / B. Foxman. // Nat Rev Urol. – 2020. – № 7. – С. 53-60.

5. Tandogdu, Z. Global epidemiology of urinary tract infections / Z. Tandogdu, F. M Wagenlehner // Curr Opin Infect Dis. – 2019. – № 10. – С. 73-79.

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВПЧ)**

Заковряшина А. С. Нишонов А. Б.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Вирусы папилломы человека (ВПЧ) – это группа

чрезвычайно распространенных и генетически разнородных ДНК содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек. Вирус папилломы человека относится к семейству папилломавирусов. Было выявлено и описано более 190 типов ВПЧ. На данный момент не существует лечения вируса папилломы человека. Но существует довольно эффективная профилактика от заражения.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, интерфероны.

## **MODERN METHODS OF TREATMENT OF HUMAN PAPILLIMAVIRUS (HPV)**

Zakovryashina A. S. Nishonov A. B.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo.*

Scientific supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Khalahin V. V.

**Abstract:** Human papillomaviruses (HPV) are a group of extremely common and genetically heterogeneous DNA-containing viruses that affect the epithelium of the skin and mucous membranes. Human papillomavirus belongs to the papillomavirus family. More than 190 HPV types have been identified and described. At the moment there is no treatment for human papillomavirus. But there is a fairly effective prevention of infection.

**Keywords:** human papillomavirus, interferons.

Папилломы и кондиломы представляют собой доброкачественные новообразования на слизистых половых органов, кожном покрове промежности и вокруг анального отверстия, а также в дыхательном тракте. Причиной формирования папиллом являются вирусы папилломы человека (ВПЧ). Папилломавирусная инфекция является одной из самых распространённых вирусных заболеваний. Отдельные виды ВПЧ не наносят

вреда организму человека, однако некоторые способны вызвать разнообразные злокачественные опухоли, которые возникают из клеток эпителия и прежде всего в области гениталий – рак шейки матки, вульвы, влагалища, рак полового члена, а также и в других областях – рак, анального канала, ротоглотки, головы и шеи.

**Цель исследования** – изучить и проанализировать литературные данные и интернет-ресурсы, посвященные современным методам лечения вируса папилломы человека (ВПЧ).

### **Материал и методы исследования**

Настоящее исследование было проведено с помощью изучения литературных данных и интернет-ресурсов.

### **Актуальность**

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются распространенными патогенами человека и подразделяются на более чем 80 различных типов [1]. Эти вирусы передаются половым путем, в большинстве случаев они безвредны и самоэлиминируются спонтанно [2]. ВПЧ может вызывать рак вульвы, влагалища и шейки матки у женщин, рак полового члена у мужчин, а также рак анального канала и ротоглотки у обоих полов. Рак шейки матки занимает третье место среди наиболее часто выявляемых видов рака среди женщин во всем мире и является четвертой по значимости причиной смертности от рака [3].

По оценкам, в 2020 г. произошло 604 000 новых случаев заболевания и 342 000 случая смерти от него. Порядка 90 % новых случаев заболевания и смерти в 2020 г. имело место в странах с низким и средним уровнем дохода [4].

### **Результаты и их обсуждения**

ВПЧ – ДНК-вирус, который поражает эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек и передается контактным путем.

Типы ВПЧ:

1. Низкоонкогенные (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81);

2. Высокоонкогенные (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82).

От 50 до 80 % мужчин и женщин сталкиваются хотя бы 1 раз в жизни с ВПЧ. Некоторые ученые утверждают, что этот процент достигает 100, потому как вирус исчезает ещё на этапе до обследования. ВПЧ может вызывать предраковые/раковые заболевания шейки матки, прямой кишки, ануса, ротоглотки и рак полового члена у мужчин. У 90 % инфицированных ВПЧ людей вирус самостоятельно исчезнет (самоэлиминируется) из организма по истечению 6-24 месяцев. То есть с вероятностью в 90 % того, что через год при повторном обследовании у пациента этот вирус не обнаружат.

Что же будет с остальными 10 %, у которых вирус не исчезнет из организма и будет персистировать длительное время?

У этих пациентов длительная персистенция ВПЧ может приводить к развитию аномальных, атипичных клеток, которые можно выявить цитологическим исследованием или пап-тестом. Наличие самого же вируса можно определить методом ПЦР [4].

- Аногенитальная инфекция ВПЧ встречается часто. Большинство сексуально активных людей заражаются ВПЧ, хотя большинство из них никогда не подозревают об этом.

- Партнеры, как правило, имеют общий ВПЧ, и невозможно определить, какой из партнеров передал первоначальную инфекцию. Наличие ВПЧ не означает, что человек или его (ее) партнер занимаются сексом вне отношений.

- Люди, заразившиеся ВПЧ, обычно избавляются от инфекции спонтанно, а это означает, что ВПЧ становится неопределяемым без каких-либо сопутствующих проблем со здоровьем.

- Обсуждение употребления табака и предоставление консультаций по прекращению курения важны из-за его вклада в прогрессирование предрака и рака.

- Многие типы ВПЧ передаются половым путем при аногенитальном

контакте, в основном во время вагинального и анального секса. ВПЧ также может передаваться во время орального секса и генитального контакта без проникновения. В редких случаях беременная женщина может передать ВПЧ ребенку во время родов.

- Лечение доступно для состояний, вызванных ВПЧ, но не для самого вируса.
- Наличие ВПЧ не мешает женщине забеременеть или выносить беременность. Однако некоторые предраковые или раковые заболевания, которые может вызвать ВПЧ, и хирургические процедуры, необходимые для их лечения, могут повлиять на способность женщины забеременеть или выносить беременность [5].

#### **Профилактика от заражения ВПЧ:**

- Три вакцины против ВПЧ могут предотвратить заболевания и рак, вызванные ВПЧ.
- Постоянное и правильное использование презервативов может снизить вероятность заражения и передачи ВПЧ и развития заболеваний, связанных с ВПЧ.
- Ограничение числа половых партнеров может снизить риск заражения ВПЧ. Однако даже люди, имеющие только одного полового партнера в течение жизни, могут заразиться ВПЧ.
- Воздержание от половой жизни является наиболее надежным методом профилактики генитальной инфекции ВПЧ [5].

Существуют 3 вида вакцины:

- 1) Церварикс (защищает от 16 и 18 генотипов вируса – наиболее распространенных).
- 2) Гардасил (защищает от 6, 11, 16 и 18 генотипов вируса).
- 3) Гардасил-9 (защищает от 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58 генотипов вируса).

Типы 16 и 18 составляют 70 % всех случаев рака шейки матки, тогда как пять дополнительных типов, на которые нацелена 9-валентная вакцина,

составляют 15 %. Типы 6 и 11 вызывают более 90 % остроконечных кондилом – доброкачественные образования, которые возникают из-за инфекции ВПЧ. Они не являются предраковым заболеванием.

- Вакцины являются профилактикой вируса, а не лечения.
- Вакцина не содержит живого вируса.
- Вакцину стоит вводить до начала половой жизни.
- Перед вакцинацией не требуется проходить обследование.

Схема введения вакцины:

9-15 лет – 2 дозы вакцины (0-6 месяцев).

После 15 лет – 3 дозы вакцины.

Длительность защиты вакцины сохраняется не менее 10 лет.

Даже после того как вы поставили вакцину, нужно продолжать каждый год делать скрининг и использовать барьерную контрацепцию, так как существуют и другие генотипы, приводящие к раку [5].

#### **Лечение:**

Способ лечения впч-ассоциированных цервикальных неоплазий 1 степени использованием кавитированного раствора имунофана.

Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и может быть использовано для медикаментозного лечения ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий I степени. Для этого осуществляют воздействие на шейку матки кавитированным низкочастотным ультразвуком раствором имунофана. Воздействие проводят 1 раз в день в течение 5 дней. При этом по окончании терапии и через 30 дней после неё осуществляют контроль заживления. Кроме того, через 60 дней после терапии проводят тест на ВПЧ. Способ обеспечивает местное иммунокорректирующее действие для уменьшения местного воспаления, элиминации вируса папилломы человека, профилактики предраковых и раковых заболеваний.

Заявляемый способ лечения реализуется следующим образом.

Было проведено исследование 60 пациенток с установленным гистологическим диагнозом «цервикальная интраэпителиальная неоплазия I

степени, ассоциированная с папилломавирусной инфекцией». Перед назначением терапии пациентки разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 пациенток, которым после установления диагноза «цервикальная интраэпителиальная неоплазия I ст., ассоциированная с папилломавирусной инфекцией» назначался иммуномодулирующий препарат имунофан, кавитированный и введенный интравагинально. Процедура осуществлялась 1 раз в сутки в течение 5 дней. Во вторую группу вошли 30 пациенток, которым после установления такого же диагноза назначена традиционная терапия: деструктивное лечение. Для лечения использовалась аргоноплазменная абляция шейки матки (АПАШМ).

Промежуточный визит для оценки эффективности проводимой терапии осуществлялся через 30, 60 и 90 дней, когда проводилась расширенная кольпоскопия с целью оценки эффективности проведенного лечения и реабилитации. После применения интравагинального кавитированного раствора имунофана у 86,6 % пациенток с цервикальными неоплазиями наблюдался оригинальный сквамозный эпителий, не требующий дальнейшей деструктивной терапии. Проведенное у данных пациенток обследование на ВПЧ через 3 месяца в 76,6 % случаев выявило отрицательный результат. При динамическом обследовании у 3-х пациенток 2-й группы повторно обнаружена картина CIN I-II ст., что явилось показанием для повторной деструкции [6].

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN) – это группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки и стратификации многослойного плоского эпителия шейки матки. CIN трех степеней инициируются персистирующей инфекцией, вызванной вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), которая поддерживает прогрессию повреждений до инвазии. CIN I характеризуется высокой вероятностью регрессии и не относится к предраку шейки матки, небольшая часть CIN I переходит в CIN II-III – истинные предраковые поражения. Возможно

развитие CIN II-III без формирования CIN I. Они предшествуют раку шейки матки (РШМ) на протяжении нескольких лет и даже десятилетий. За столь длительный период CIN могут быть выявлены и излечены до развития инвазивного рака несложными органосохраняющими эксцизиями [7].

### **Вывод**

В данном исследовании участвовало малое количество пациенток, что уменьшает достоверность проведенного исследования. Из определения цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (дисплазия 1 степени) по Минздраву здравоохранения РФ можно сделать вывод, что не нужно лечить дисплазию 1 степени, так как она не является предраком. Данное состояние требует только регулярного контроля, то есть проведение кольпоскопии. Кольпоскопия показывает степень поражения эпителия и назначается для раннего определения заболевания, когда визуальный осмотр не выявляет никаких отклонений от нормы.

### **Заключение**

На данный момент не существует лечения от ВПЧ. Лечение направлено на макроскопические (например, остроконечные кондиломы) или патологические предраковые поражения, вызванные ВПЧ. Субклиническая генитальная ВПЧ-инфекция обычно проходит спонтанно; поэтому специфическая противовирусная терапия для эрадикации ВПЧ-инфекции не рекомендуется. Предраковые поражения выявляются при скрининге рака шейки матки. Предраковое заболевание, связанное с ВПЧ, следует лечить в соответствии с существующими рекомендациями.

Есть сведения о разработке лечебной вакцины, но она не прошла все исследования и испытания, и пока нам не доступна. Надеемся, что в ближайшем будущем вакцина будет разработана и, самое главное, эффективна. Единственная защита на сегодняшний день от ВПЧ – это профилактика, а именно барьерная контрацепция и вакцинация (Церварикс, Гардасил и Гардасил-9).

## Список литературы

1. Папилломавирусные инфекции человека: эпидемиология, патогенез и терапия / Северсон Джей, Эванс Ти, П. Ли и др. // Журнал кожной медицины и хирургии. – 2001. – № Том 5, Выпуск 1. – С. 43-60.
2. Вирус папилломы человека, микроРНК и их роль в прогрессировании рака шейки матки, диагностике и ответе на лечение: всесторонний обзор / Джамаль Адиль, Шахид Имран, Н. Ш. Мухаммад и др. // Пакистанский журнал биологических наук. – 2020. – № Выпуск 8. – С. 977-988.
3. Чжан, Джунья Распространенность и распространение генотипов вируса папилломы человека при цервикальной интраэпителиальной неоплазии в Китае: метаанализ / Джунья Чжан, Киян Ченг, Чжилиан Ван // Архив гинекологии и акушерства. – 2020. – № 302 (6). – С. 1329-1337.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49. doi:10.3322/caac.21660.
5. Папилломавирусная инфекция человека (ВПЧ) / п. 3. Отдел, центр профилактики Национальный, гепатитов вирусных и др. // Руководство по лечению инфекций, передающихся половым путем. – 2021. – С. 1194-1205.
6. Способ лечения впч-ассоциированных цервикальных неоплазий і степени с использованием кавитированного раствора имунофана / Т. А. Обоскалова. – Текст: электронный // patents.google: [сайт]. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2565846C2/ru>.
7. Серов В. Н. и др. Руководство по амбулаторно поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016., ГЭОТАР-Мед. Москва.
8. Апгар Б. С., Броцман Г. Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия. Практическое руководство // М.: Практическая медицина. – 2014. – Т. 384.

# ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ БЕЛОРУССКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Ильюшенко Д. С.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»*

*Республика Беларусь, г. Гомель*

Научный руководитель – ассистент Гандыш Е. В.

**Аннотация:** В данной статье проведена оценка органолептических показателей сметанной продукции различных белорусских производителей. Рассмотрены различные способы выявления фальсификации молочной продукции.

**Ключевые слова:** органолептические показатели, сметанная продукция, фальсификация.

## QUALITY ASSESSMENT OF BELARUSIAN DAIRY PRODUCTS

Ilushenka D. S.

*Gomel State Medical University, Republic of Belarus, Gomel*

*Supervisor – assistant of the department Gandysh E. V.*

**Annotation:** In this article, an organoleptic evaluation of sour cream products from various Belarusian manufacturers was carried out. Various methods for detecting falsification of dairy products are considered.

**Key words:** organoleptic evaluation, sour cream products, falsification

### Введение

За последние годы в Беларуси отмечается тенденция увеличения ассортимента и производства кисломолочных продуктов. На рынке кисломолочных продуктов, пользующихся повышенным спросом, находятся сотни его наименований и многие из них активно рекламируются. Однако недобросовестные производители могут прибегать к различному роду

фальсификаций, в целях получения незаконной прибыли за счет снижения себестоимости кисломолочной продукции, в результате замены качественно ценного сырья менее ценным. При этом происходит введение потребителя в заблуждение относительно физико-химических свойств и происхождения продукции, а также биологической и пищевой ценности. Поэтому соблазн подделать или увеличить объемы кисломолочных продуктов путем различного вида фальсификаций всегда имеется как у реализатора, так и производителя кисломолочной продукции [1].

**Цель работы.** Провести органолептический анализ сметанной продукции. Оценить использование примеси крахмала и творога в сметане различных белорусских производителей.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения исследования были отобраны 3 пробы сметаны 20 % жирности различных белорусских производителей: ОАО «Савушкин продукт», г. Брест («Брест-Литовск») – образец № 1, УП «Калинковичский молочный комбинат» («Калинка») – образец № 2, ОАО «Милкавита», г. Гомель («Молочное кружево») – образец № 3 и одна проба домашней сметаны (а.г. Терешковичи) – образец № 4. Образец сметаны под № 2 обогащен витамином С, а образец сметаны под № 3 – лактулозой.

Применялся органолептический метод оценки качества сметанной продукции: внешний вид, консистенция, запах, вкус. Для обнаружения примесей крахмала использовался реактив – раствор Люголя. Для определения примесей творога использовался метод выпадения хлопьевидного осадка.

## **Результаты и их обсуждение**

### *1. Органолептическая оценка*

Органолептические свойства сметаны формируются при производстве и зависят от технологии, вида и качества используемых заквасок, применения пищевых наполнителей и добавок. От этих факторов в основном зависят внешний вид и цвет сметаны.

В ходе работы проводилась оценка, полученных образцов сметаны по различным органолептическим показателям на соответствие требованиям, установленным Государственным Стандартом Республики Беларусь (далее – стандарт) [2]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

**Органолептическая оценка образцов сметаны**

| Органолептическая оценка | Образец №1                         | Образец №2                         | Образец №3                         | Образец №4                             |
|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| Внешний вид              | Белый цвет без отделения сыворотки | Белый цвет без отделения сыворотки | Белый цвет без отделения сыворотки | Кремowo-белый, без отделения сыворотки |
| Консистенция             | Однородная, умеренно вязкая        | Однородная, умеренно вязкая        | Однородная, умеренно вязкая        | Однородная, вязкая                     |
| Запах                    | Кисло-молочный                     | Кисло-молочный                     | Кисло-молочный                     | Кисло-молочный, кормовой               |
| Вкус                     | Кислый                             | Кисло-молочный                     | Кисло-молочный                     | Кислый                                 |

Исходя из таблицы показатели внешнего вида, консистенции, запаха и вкуса соответствуют норме. Однако выявленный кормовой запах сметаны образца № 4 зависит от вида используемого корма.

Для производства сметаны в ходе фальсификации используют смесь из молочных компонентов, растительных жиров, стабилизаторов и прочих добавок. Сметану в основном разбавляют: кефиром, простоквашей, водой и крахмалом, а также водой и диетическим творогом [3].

*2. Определение примесей крахмала в сметане*

Фальсификацию сметаны крахмалом определяют путем добавления в сметану (5 мл) 2-3 капель раствора Люголя, тщательно перемешивая. В результате проведенной реакции через 1-2 минуты происходит появление синей окраски, что указывает на присутствие крахмала. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

### Определение примесей крахмала в сметане

| Качественная реакция         | Образец № 1  | Образец № 2  | Образец № 3  | Образец № 4  |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Определение примеси крахмала | Не обнаружен | Не обнаружен | Не обнаружен | Не обнаружен |

Исходя из полученных результатов ни один из представленных образцов не содержал в своем составе примеси крахмала.

### 3. Определение примесей творога в сметане

При определении в сметане примеси творога, в стакане горячей воды (66-75 °С) размешивают одну чайную ложку сметаны. В результате проведенной реакции, если к продукту добавлен творог, то он оседает на дно. Чистая сметана не должна давать осадок.

Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3

### Определение примесей творога в сметане

| Качественная реакция        | Образец № 1  | Образец № 2  | Образец № 3 | Образец № 4  |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| Определение примеси творога | Не обнаружен | Не обнаружен | Обнаружен   | Не обнаружен |

Установлено, что образцы № 1, 2 и 4 не содержат в своем составе примесей творога. Однако в результате качественной реакции обнаружение примесей творога выявилось в образце № 3.

### Выводы

В результате проведенного исследования установлено:

1. Все образцы сметаны по органолептическим показателям соответствовали требованиям стандарта.
2. Во всех образцах сметаны примесей крахмала не выявлено.
3. В образце сметаны № 3 обнаружена примесь творога, что может указывать на фальсификацию данной продукции и требует дальнейшего

изучения.

#### Список литературы

1. Дмитриченко, М. И., Пилипенко, Т. В. Товароведение и экспертиза пищевых жиров, молока и молочных продуктов. – СПб.: Питер, 2004.
2. СТБ 1888-2016 Сметана. Общие технические условия.
3. Крусь, Г. Н., Храмцов, А. Г., Волокитина, З. В., Карпычев, С. В. Технология молока и молочных продуктов. – М.: Колос, 2007.

### **РОЛЬ СТРЕССА В РАЗВИТИИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Клевцова А. В

*Кафедра физической культуры и спорта*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. пед. наук, доцент Заплата О. А.

**Аннотация:** Данная работа написана с целью отразить значимость стрессов в развитии соматических заболеваний человека на примере развития сахарного диабета 2 типа. Что бы достигнуть поставленную цель, в работе были рассмотрены: история развития понятия «стресс» с подачи канадского психофизиолога Ганса Селье, виды стресса, причины его возникновения. Так же в качестве примера, влияния стресса на развитие соматических заболеваний был рассмотрен механизм возникновения сахарного диабета. Материалы для данного доклада были собраны из разных источников, указанных в конце работы, а также на пройденных автором университетских курсах по Психологии и Психосоматике и лично при общении с преподавателями университета.

**Ключевые слова:** стресс, стрессовые ситуации, длительный стресс, хронические заболевания, гормоны стресса, кратковременный стресс.

# THE ROLE OF STRESS IN THE DEVELOPMENT OF SOMATIC DISEASES

Klevtsova A. V.

*Department of Physical Culture and Sports*

*Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia*

Scientific supervisor – Ph. D., Associate Professor Zaplatina O. A.

**Annotation:** This work was written to reflect the importance of stress in the development of human somatic diseases on the example of the development of type 2 diabetes mellitus. In order to achieve this goal, the paper considered: the history of the development of the concept of "stress" from the suggestion of the Canadian psychophysiologicalist Hans Selye, the types of stress, the causes of its occurrence. Also, as an example of the influence of stress on the development of somatic diseases, the mechanism of the onset of diabetes mellitus was considered. The materials for this report were collected from various sources indicated at the end of the work, as well as at the university courses in Psychology and Psychosomatics completed by the author and personally in communication with university teachers.

**Key words:** stress, stressful situations, long-term stress, chronic diseases, stress hormones, short-term stress.

**Цель исследования** – отразить с использованием теоретического материала настоящую значимость стресса в развитии психосоматических заболеваний эндокринной системы организма человека.

## **Объект исследования**

Стрессовые ситуации, как отправная точка развития заболеваний, имеющих психологическую основу.

В работе был использован теоретический метод в частности: анализ литературы, архивных материалов, документаций и других различных источников по данной теме.

## Результаты и обсуждения

Все мы временами испытываем стресс. Для нас это явления давно уже стало чем-то банальным, обыденным и даже обычным в своем понимании. Стресс сопровождает нас повсюду и является неотъемлемой частью человеческой жизни. Его легкие, незначительные проявления неизбежны и безвредны. Но мало кто знает, что именно он может лечь в основу хронических заболеваний, именуемых как психосоматические или психофизические.

Впервые понятие стресс, как адаптационный синдром ввел канадский врач-эндокринолог, психофизиолог Ганс Селье в 1936 году. В своих теориях он рассматривал стресс, как особое состояние организма, которое возникает в результате ответного действия на раздражитель и характеризуется мобилизацией всех неспецифических для организма приспособительных реакций для обеспечения адаптации к новым условиям [1].

Рассматривая стресс, как результат физической реакции на химические, физические и органические факторы врач на опыте доказал, что существование млекопитающего тесно связано с постоянным напряжением (стрессом), которое лежит в основе адаптации его к новой окружающей среде. Если давление со стороны раздражителя не меняется, или увеличивается с течением времени, начинают истощаться внутренние ресурсы организма, что в дальнейшем приводит к болезням и даже смерти.

Интерес к теории «стресса» со стороны научных объединений появился после выступления Г. Селье перед Американской ассоциацией психологов в 1955 году. Исследователи сфокусировались на еще не изученных Селье эмоциональной и поведенческой реакции на стресс, а также на биологические или морфологические изменения, которые возникают в результате действия стрессовых ситуаций [2].

Венгерские физиологи, К. Лишшак и Э. Эндреци рассматривали уже не физическую реакцию, а эмоциональное возбуждение, как единственный фактор стимулирующий пробуждение адаптационную реакцию (адаптационный стресс). И пришли к выводу, что эмоциональное напряжение

всегда сопровождает физический стресс, как результат адаптационного синдрома на гиперсекрецию адренокортикотропного гормона, вызывающего гиперреактивность.

Поведенческая концепция, как результат ответной реакции на стресс легла в основу исследований П. Д. Горизонтова (1981 г.). Он рассматривал гомеостатические реакции организма, как подготовку к борьбе, бегству во время опасности для спасения своей жизни.

Современные психофизиологи, развивая учение о стрессе основываются в равных степенях на всех трёх реакциях организма на стресс. Ведь только в единстве основных теорий получается сформировать новые непротиворечивые концепции, отражающие общебиологические, физиологические, психологические взгляды на сущность проявления стресса [2].

Стресс можно разделить на три основные группы: физиологический и психологический, эмоциональный.

Причинами развития физиологического стресса, являются реакции организма на неблагоприятные условия окружающей среды. В свою очередь физиологический стресс подразделяется на: химический, биологический, физический и механический.

Химический стресс, вызывается влиянием химических веществ, некоторых лекарственных средств, недостаток кислорода в атмосферном воздухе (загазованность), голод. В основу биологического стресса, ложатся патогенные процессы внутри организма, болезни, инфекции, и т.д. Физический может возникнуть в результате высоких нагрузок. Механический стресс, это результат повреждения тела, нарушения целостности покровов организма [3].

Психологический стресс возникает при взаимоотношении между людьми или человека и общества в целом. К психологическим видам стресса относится: личностный, внутриличностный, межличностный, рабочий и информационный.

Обида, поглощающее чувство вины, страх, ощущение опасности, преследования, все это может стать причинами развития эмоционального стресса [3].

Так почему же так опасен стресс? Любой стресс вызывает в первую очередь эмоциональные реакции. Отрицательная эмоциональная активность приводит вегетативную нервную систему и её эндокринное обеспечение в состояние возбуждения. Длительное или многократно возбуждение заставляет эндокринную систему, увеличивать продуцирование гормонов, а нервную систему трудиться на износ, что в конце концов приводит функционирование организма к разрушению [4].

Все системы организма поддаются воздействию физического стресса. В условиях его единичного, эпизодического проявления, организм спокойно справляется, не прибегая к использованию своих резервов. Но когда стресс, переходит в длительную форму, приобретая хронический характер течения, организм начинает давать сбои, которые со временем могут привести к серьезным последствиям [4].

В условиях глобальной инфраструктуризации значительно снизилась физическая активность человека. При выборе пройтись пешком пару остановок или использовать общественный транспорт, мы скорее выберем второе. Дефицит времени, и доступность выбора варианта получения продуктов питания и иных благ, все больше создают новые условия для развития гиподинамии (сокращение силовых нагрузок).

Недостаточная двигательная активность, бешенный ритм жизни, хронический, длительный стресс являются основными факторами развития сахарного диабета второго типа. Не зависимо от природы стресса происходит резкое, неоднократное выделение в кровь адреналина.

Как известно, адреналин является контринсулярным гормоном, т.е. полным антагонистом инсулина. Усиливает метаболическое расщепление гликогена в печени и мышцах, подавляет синтез гликогена, угнетает потребление глюкозы тканями, что ведет к гипергликемии и развитию СД [5].

Чтобы окончательно подтвердить свою теорию обратимся к статистическим фактам.

Мной были опрошены 40 человек с подтвержденным диагнозом: сахарный диабет 2 типа. Средний возраст которых составил  $42,1 \pm 1$  года. У 17 (42 %) человек имелась наследственная отягощенность, и у 22 (58%) сахарный диабет был связан с тяжело перенесенным стрессом.

**Таблица 1**

**Фактор риска спровоцировавший развитие СД 2**

|                             | Больные с отягощенной наследственностью | Влияние перенесенного стресса |
|-----------------------------|---|-------------------------------|
| Групповой состав            | 17 человек                              | 22 человек                    |
| Общее количество опрошенных | 40 человек                              |                               |

Интересным фактом является то, что 5 (13 %) имеющие генетическую предрасположенность уверены, что их заболевание спровоцировано эмоциональным событием.

Согласно приведенной статистике стресс играет большую роль в возникновении сахарного диабета 2 типа.

**Выводы**

Любой стресс, даже если он мимолетный может активно влиять на все системы организма, и подрывать их нормальную функциональность.

Человеческий организм хорошо подготовлен к эпизодическим стрессам, возникающим моментами и проходящим самим собой. Но когда стресс переходит в долгоиграющую форму, начинают истощаться энергетические и функциональные запасы организма, что имеет за собой серьезные последствия в виде вялотекущих длительных заболеваний, в конце концов, переходящих в хронические формы.

Стресс, является отправной точкой развития соматических заболеваний.

**Список литературы**

1. Адаптация личности в современном мире: межвуз. сборник науч. трудов. Вып. 2. Саратов: Научная книга, 2009. – 180 с.
2. Селье, Г. Очерки об адапционном синдроме. – М.: Медгиз. – 1960. –

254 с.

3. Андреев, И. Л. Взаимосвязь психического и соматического здоровья человека / И. Л. Андреев, А. Ю. Березанцев // Человек. – 2010. – № 2. – С. 135-142.

4. Новикова, Е. Е. Стресс как фактор развития психосоматических расстройств обучающихся. / Е. Е. Новикова // Вестник Саратовской государственной академии права. – 2011. – № 5. – С. 229-232.

5. Зеленин, К. А. Роль эмоционального стресса в развитии сахарного диабета 2 типа // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 7. – С. 47-48.

## **НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ СПОРТСМЕНОК КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ОТНОСИТЕЛЬНОГО ДЕФИЦИТА ЭНЕРГИИ**

Кобелькова И. В.<sup>1,2</sup>, Коростелева М. М.<sup>1,3</sup>, Кобелькова М. С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия, г. Москва

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА,  
Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, г. Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «Поликлиника №2» Управления делами Президента РФ,  
Россия, г. Москва

**Аннотация:** Синдром относительного дефицита энергии в спорте (RED-S) включает ряд симптомов: репродуктивную дисфункцию, дислипидемию, снижение иммунного ответа и нарушение минерализации костей. Низкая доступность энергии вызывает нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что в свою очередь приводит к снижению выработки эстрогенов и менструальной дисфункции и значительно снижает адаптационный потенциал и эффективность тренировочного процесса. Кроме того, изменившийся гормональный фон модифицирует микробиом, что может

повлиять на профессиональную результативность.

**Ключевые слова:** спортсмены, микробиом, синдром относительного дефицита энергии, репродуктивное здоровье.

## **IMPAIRMENT OF THE REPRODUCTIVE HEALTH OF ATHLETES AS A MANIFESTATION OF THE SYNDROME OF RELATIVE ENERGY DEFICIENCY**

Kobelkova I. V.<sup>1,2</sup>, Korosteleva M. M.<sup>1,3</sup>, Kobelkova M. S.<sup>4</sup>

*<sup>1</sup>FGBUN "Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology",  
Russia, Moscow*

*<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution  
Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological  
Agency, Russia, Moscow*

*<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow*

*<sup>4</sup>FGBU "Polyclinic No. 2" of the Administration of the President of the Russian  
Federation, Russia, Moscow)*

**Abstract:** The syndrome of relative energy deficiency in sports (RED-S) includes a number of symptoms: reproductive dysfunction, dyslipidemia, reduced immune response and impaired bone mineralization. Low energy availability causes dysfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, which in turn leads to a decrease in estrogen production and menstrual dysfunction and significantly reduces the adaptive potential and the effectiveness of the training process. In addition, the changed hormonal background modifies the microbiome, which can affect professional performance.

**Keywords:** athletes, microbiome, relative energy deficiency syndrome, reproductive health

## **Введение**

Фаза менструального цикла оказывает неоднозначное влияние на время выполнения задачи. Существует целый ряд предполагаемых механизмов, с помощью которых более низкие уровни эстрогена и прогестерона, наблюдаемые в ранней фолликулярной фазе, могут разнонаправлено повлиять на выполнение физических упражнений. Следовательно, мероприятия по сохранению и поддержанию репродуктивного здоровья юных спортсменок являются приоритетной задачей как для благополучной демографической ситуации, так и для обеспечения эффективности тренировочного процесса [2].

## **Объекты и методы исследования**

Поиск научных статей в базах данных, по ключевым словам, «спортсмены», «менструальная дисфункция», «микробиом», «дефицит энергии» в период с 2010 по 2021 гг.

## **Результаты и их обсуждение**

Несбалансированный рацион питания, не соответствующий фактическим энергозатратам, недостаточное время для посттренировочного восстановления, неоптимальная программа тренировочного процесса могут вызвать нарушения со стороны репродуктивной системы, особенно в пубертатный период. Ограничение суточной калорийности рациона питания (менее 30 ккал/кг безжировой массы) замедляет высвобождение лютеинизирующего гормона из передней доли гипофиза, что приводит к задержке фолликулогенеза, укорочению лютеиновой фазы и серьезным нарушениям менструального цикла [1].

В нашей работе было проведено определение персонализированных суточных энергозатрат путем пульсометрии у девушек занимающихся академической греблей. Установлено, что величина их основного обмена составила  $1560 \pm 130$  ккал/сут, суточные энергозатраты  $4019 \pm 1323$  ккал/сут. При этом 38% спортсменок испытывали дефицит энергии в размере 20 % и более от суточных энергозатрат и только у одной из них отмечалось состояние энергетического баланса [2, 3].

Широкий спектр менструальной дисфункции, начиная от первичной аменореи или задержки менархе до недостаточности лютеиновой фазы, олигоменореи, ановуляции и вторичной аменореи отмечается по литературным данным у 7-69 % спортсменок. Нарушения менструального цикла встречаются у 24-26 % бегунов, при этом распространенность аменореи возрастает с 3 % до 60 % по мере увеличения тренировочной дистанции с 13 до 113 км в неделю. Кроме того, обнаруживаются субклинические нарушения менструального цикла: лютеиновая недостаточность или ановуляция отмечены у 78 % непрофессиональных спортсменок с сохранной менструальной функцией, по крайней мере, в одном из трех менструальных циклов [4].

Почти 70 % спортсменок применяют гормональную контрацепцию, причем 68,1 % из них используют оральные контрацептивы. Анализ данных анкетирования элитных спортсменок в Дании (n=186) показал, что 57 % из них применяют оральные контрацептивы (ОК), причем 74% используют комбинированные препараты, 26 % – только прогестин. 60 % спортсменок подтвердили, что прибегали к тактике непрерывного использования ОК для манипуляции менструальным циклом из-за соревнований. У 49 % опрошенных наблюдался регулярный менструальный цикл, 51 % женщин отметили его нарушения, у 1 спортсменки выявлена первичная аменорея, у 13 – вторичная. Нарушения менструального цикла испытывала большая доля спортсменок на выносливость (69 %) по сравнению с представительницами силовых и сложнокоординационных видов спорта [5].

По данным Vaiksaar и соавт. у 8 спортсменок, представительниц академической гребли, принимавших монофазные оральные контрацептивы, при выполнении теста на гребном тренажере (интенсивность: 70 % VO<sub>2</sub>max) не было обнаружено существенных различий в среднем расходе энергии, потреблении кислорода, дыхательном коэффициенте, концентрации лактата в крови и частоте сердечных сокращений в разные фазы приема ОК. Тем не менее, некоторые показатели профессиональной выносливости различаются у

спортсменок, принимающих ОК, по сравнению со сходной группой без приема гормональных препаратов. Показано, что долгосрочное использование ОК негативно влияет на максимальное потребление кислорода и время наступления анаэробного порога, но не изменяет производительность упражнений [6].

Гормональные изменения в рамках менструального цикла являются основными регуляторами микробиоты репродуктивного тракта, ее качественный и количественный состав считается важным фактором поддержания женского репродуктивного здоровья. Содержание *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus plantarum* во влагалище у женщин с высоким уровнем базального эстрадиола (>166 пг/мл) было меньше, чем в группе с референсными значениями этого гормона. Роды *Prevotella*, *Atopobium* и *Gardnerella* связаны с развитием бактериального вагиноза. Высокое содержание *Gardnerella vaginalis* или *Atopobium vaginae*, может негативно повлиять на частоту возникновения беременности у пациенток с экстракорпоральным оплодотворением. Количество антральных фолликулов также было связано с колонизацией родов *Granulicatella*, *Anaerococcus* и *Varibaculum* во влагалище. Отмечено более высокое содержание *Escherichia coli*, *Prevotella intermedia* у обследованных с обструкцией фаллопиевых труб [7].

Отсутствие надлежащего информирования в области женского репродуктивного здоровья представляет серьезную медицинскую проблему: от 28% до 56% опрошенных спортсменок считали «нормальным» эпизоды олиго- и дисменореи. Тренеры также недостаточно осведомлены о последствиях синдрома RED-s, кроме того они чувствовали себя дискомфортно, обсуждая со своими воспитанницами данные темы.

Выводы: Профилактика относительного дефицита энергии должна быть ориентирована на нефармакологические стратегии адекватной энерготратам оптимизации питания. Крайне важной представляется разработка и внедрение в практику образовательных программ о питании спортсменов, последствиях

несбалансированного с энерготратами рациона питания.

#### Список литературы

1. Кобелькова, И. В., Коростелева, М. М., Кобелькова, М. С. Влияние разных фаз менструального цикла на выносливость и психо-эмоциональное состояние спортсменок Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рудиковские чтения-2021» / под общей ред. Ю.В. Байковского. – М.: РГУФКСМиТ. – 2021. – С. 97-101.

2. Проблема относительного дефицита энергии в спортивной практике (на примере сборной по академической гребле) Олимпийский спорт и спорт для всех / И. В. Кобелькова, М. М. Коростелева, М. М. Семенов // Материалы XXVI Международного научного Конгресса. – Казань: ФГБОУ ВО «Поволжский ГУФКСиТ» – 2021. – . 365-367.

3. Результаты изучения некоторых антропометрических характеристик, фактического питания, пищевого статуса и суточных энерготрат спортсменов сборной по академической гребле / М. М. Коростелева, И. В. Кобелькова, Р. М. Раджаббадиев // Наука и спорт: современные тенденции. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 22-32. doi: 10.36028/2308-8826-2021-9-3-22-32.

4. Critchley, H. O. D., Babayev, E., Bulun, S. E. et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):624-664. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.004

5. Ravi, S., Ihalainen, J. K., Taipale-Mikkonen, R. S., Kujala, U. M., Waller, B., Mierlahti, L., Lehto, J., Valtonen, M. Self-Reported Restrictive Eating, Eating Disorders, Menstrual Dysfunction, and Injuries in Athletes Competing at Different Levels and Sports. *Nutrients.* 2021 19;13(9):3275. doi: 10.3390/nu13093275.

6. Vaiksaar, S., Jürimäe, J., Mäestu, J., Purge P., Kalytka, S., Shakhlina, L., Jürimäe, T. Phase of oral contraceptive cycle and endurance capacity of rowers. *Percept Mot Skills.* 2011 Dec;113(3):764-72. doi: 10.2466/05.06.PMS.113.6.764-772. PMID: 22403922.

7. Xu, J., Bian, G., Zheng, M., Lu, G., Chan, W. Y., Li, W., Yang, K., Chen, Z. J., Du, Y. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of

reproductive age. Am J Reprod Immunol. 2020 Apr;83(4):e13220. doi: 10.1111/aji.13220.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ НУТРИТИВНЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА СПОРТСМЕНА**

Кобелькова И. В.<sup>1,2</sup>, Коростелева М. М.<sup>1,3</sup>, Кобелькова М. С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия, г. Москва

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА,

Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, г. Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «Поликлиника №2» Управления делами Президента РФ,

Россия, г. Москва

**Аннотация:** Спорт высоких достижений обуславливает необходимость обеспечения спортсменов сбалансированным рационом питания вследствие повышенной потребности и высоких затрат энергии и пищевых веществ. Регулярные физические нагрузки высокой интенсивности могут приводить к развитию функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут приводить к снижению адаптационного потенциала и эффективности тренировочного процесса. Эти факторы объясняют рост популярности альтернативных нутритивных подходов в спортивной практике.

**Ключевые слова:** спортсмены, голодание, кетодиета, безглютеновая диета, вегетарианство

## **CHARACTERISTICS OF SOME NUTRITIONAL APPROACHES TO INCREASE THE ADAPTIVE POTENTIAL OF THE ATHLETES**

Kobelkova I. V.<sup>1,2</sup>, Korosteleva M. M.<sup>1,3</sup>, Kobelkova M. S.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FGBUN "Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology",

Russia, Moscow

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution  
Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological  
Agency, Russia, Moscow

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow

<sup>4</sup>FGBU "Polyclinic No. 2" of the Administration of the President of the Russian  
Federation, Russia, Moscow

**Abstract:** High performance sport makes it necessary to provide athletes with a balanced diet due to the increased need and high costs of energy and nutrients. Regular high-intensity physical activity can lead to the development of functional disorders of the gastrointestinal tract, which can lead to a decrease in the adaptive potential and the effectiveness of the training process. These factors explain the growing popularity of alternative nutritional approaches in sports practice.

**Keywords:** athletes, fasting, keto diet, gluten-free diet, vegetarianism.

В обзоре представлена характеристика основных рационов питания, применяемых с целью повышения спортивной производительности среди спортсменов.

Объекты и методы исследования: поиск научных статей в базах данных, по ключевым словам, «спортсмены», «голодание», «безглютеновая диета», «вегетарианство», «кетогенная диета», «диета с высоким содержанием жира» в период с 2010 по 2021 гг.

### **Результаты и их обсуждение**

Вегетарианские рационы могут улучшить спортивную результативность за счет поступления углеводов – основных энергетических субстратов, уменьшения выраженности окислительного стресса, снижения частоты инфекций верхних дыхательных путей. Высокое поступление витаминов и микроэлементов с доказанными антиоксидантными свойствами в составе вегетарианских рационов питания приводит к уменьшению степени

воспалительной реакции, поддерживает оптимальный иммунный ответ, способствует нормализации липидного обмена, улучшает эндотелиальную функцию сосудов [1]. Однако полное исключение продуктов животного происхождения, практика сыроедения, высокое содержание пищевых волокон может способствовать развитию синдрома относительного дефицита энергии (RED-S) и железодефицитных состояний [2]. Необходимо корректировать рацион питания за счет обеспечения поступления белков и жиров, адекватных нормам физиологической потребности, в том числе за счет применения специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок.

Диеты с высоким содержанием жиров можно разделить на кетогенную диету высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов (K-LCHF) и некетогенную диету с высоким содержанием жиров (NK-LCHF). Высокое содержание жиров приведет к увеличению окисления жирных кислот и кетоновых тел, что обеспечит относительную сохранность депо гликогена в мышцах и более высокую работоспособность, улучшение аэробной способности [3]. Кетогенные высокожировые рационы можно рассматривать как один из нутритивных подходов, направленных на снижение массы тела за счет сокращения жирового компонента тела с сохранением мышечной массы. Долгосрочное соблюдение (4 недели) K-LCHF привело к увеличению максимального потребления кислорода и степени повреждение мышц после тренировки. Выявлено повышение уровня фактора роста фибробластов 21 (FGF21), который рассматривают в качестве регулятора кетоадаптации скелетных мышц, за счет активации пути *amp*-активированной протеинкиназы (AMPK), что приводит к увеличению митохондриального биогенеза и усилению окисления жирных кислот. К отрицательным последствиям длительного воздействия кетогенных диет относят нарушения функциональной активности ЖКТ, связанное с дефицитом пищевых волокон, изменения антиоксидантсй активности, нарушения липидного профиля, снижение когнитивных функций, нарушения сна [4].

В спортивной практике прибегают к следующим формам голодания:

прерывистое ограничение энергетической ценности рациона (Intermittent Energy Restriction, ICR), альтернативное суточное голодание (Alternate day fasting, ADF) и ограниченный по времени прием пищи (Time-Restricted Feeding, TRF) [1, 2, 3]. Прерывистое ограничение энергетической ценности рациона (ICR) является самой простой формой голодания и включает в себя отсутствие потребления пищи в течение более 24 часов два или три раза в неделю. Программа альтернативного суточного голодания (ADF) включает в себя чередование дней с питанием *ad libitum* и разгрузочных, потребление пищи в которые составляет 25 % от привычных энергозатрат. Ограниченный по времени прием пищи (TRF) предполагает определенное количество часов ежедневного голодания. Физическая нагрузка, выполняемая натощак, может изменять метаболические пути окисления энергетических субстратов в организме, действуя как потенциальный физиологический стимул для усиления кетогенеза, регулируя метаболические, гормональные и воспалительные реакции, стимулируя митохондриальный биогенез и подавляя активность mTOR, а также влияя на компонентный состав тела. Ограничение потребления энергии с пищей/голодание в течение более 12-16 ч приводит к метаболическому переключению с углеводов на жиры в качестве основных источников энергии, что вызывает формирование метаболического кетоза и окисление жирных кислот. Программы голодания могут обеспечить некоторые преимущества за счет снижения массы и оптимизации компонентного состава тела, однако эффективность такого вмешательства в отношении показателей выносливости и физической работоспособности требуют дальнейшего изучения. Потенциальными рисками применения программ голодания у спортсменов может являться, быстрая утомляемость, изменение структуры и качества сна, обезвоживание [5].

Безглютеновая диета подразумевает полное исключения глютена, содержащегося в семенах пшеницы, ржи, ячменя. До 41 % спортсменов сообщают, что придерживаются безглютеновой диеты либо ограничивают употребление глютена и простых углеводов, полагая, что их исключение

улучшает физическую производительность и снижает частоту и степень выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Почти половина спортсменов, которые придерживались GFD, сообщили о снижении степени выраженности, по крайней мере, одного из их симптомов [6]. Соблюдение GFD при отсутствии медицинских показаний может привести к дефициту некоторых витаминов группы В, пищевых волокон, суточной энергетической ценности.

Ферментируемые короткоцепочечные углеводы (FODMAP) содержатся во многих продуктах растительного и животного происхождения; в подвздошной кишке они подвергаются ферментации под действием микрофлоры с образованием продуктов метаболизма, что приводит к росту осмотического давления с последующим возникновением функциональных расстройств. Спортсмены исключают лактозу (86,5 %), глюкозу (23,9 %), фруктозу (23,0 %), фруктаны (6,2 %) и полиолы (5,4 %). Ограничение FODMAP по сравнению с традиционным рационом ( $7,2 \pm 5,7$  г против  $81,0 \pm 5,0$  г/сут) заметно снижает частоту возникновения дискомфорта со стороны ЖКТ [7].

### **Заключение**

Необоснованное сокращение разнообразия рациона питания приводит к неоптимальному потреблению пищевых волокон, витаминов группы В, фолата, железа, цинка, магния и кальция, что может особенно. Различные нутритивные подходы, направленные на повышение адаптационного потенциала и профессиональной результативности спортсмена, должны применяться в соответствии с задачами тренировочного цикла и с регулярным мониторингом показателей пищевого статуса.

### **Список литературы**

1. Devrim-Lanpir, A., Hill, L., Knechtle, B. Efficacy of Popular Diets Applied by Endurance Athletes on Sports Performance: Beneficial or Detrimental? A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2):491.

2. Коростелева, М. М., Кобелькова, И. В., Раджабкадиев, Р. М., Соколов, А. И., Семенов, М. М. и др. Результаты изучения некоторых антропометрических характеристик, фактического питания, пищевого статуса и суточных энергозатрат спортсменов сборной по академической гребле. Наука и спорт: современные тенденции. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 22-32. doi: 10.36028/2308-8826-2021-9-3-22-32
3. Yeo, W. K., Carey, A. L., Burke, L., Spriet, L. L., Hawley, J. A. Fat adaptation in well-trained athletes: Effects on cell metabolism. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011;36:12-22. doi: 10.1139/H10-089.
4. Volek, J. S., Freidenreich, D. J., Saenz, C. et al. Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism.* 2016;65:100-110. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.028.
5. Patterson, R. E., Laughlin, G. A., LaCroix, A. Z. et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015;115:1203-1212. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.018.
6. D'angelo, S., Cusano, P., Di Palma, D. Gluten-free diets in athletes. *J. Phys. Educ. Sport.* 2020;20:2330–2336. doi: 10.7752/jpes.2020.s4314.
7. Lis D., Ahuja K.D.K., Stellingwerff T., Kitic C.M., Fell J. Food avoidance in athletes: FODMAP foods on the list. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016;41:1002-1004. doi: 10.1139/apnm-2015-0428.

## **ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНОЙ АДАПТАЦИИ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ**

Кобелькова И. В.<sup>1,2</sup>, Коростелева М. М.<sup>1,3</sup>, Кобелькова М. С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия, г. Москва

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА,  
Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, г. Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «Поликлиника №2» Управления делами Президента РФ,

*Россия, г. Москва*

**Аннотация:** Достижение высоких спортивных результатов невозможно без больших физических и нервно-психических нагрузок. Для компенсации энергозатрат, активации анаболических процессов, восстановления работоспособности необходимо снабжение организма адекватным количеством энергии и незаменимых факторов питания. Детям, занимающимся спортом, необходимо организовать тренировочную деятельность с учетом их анатомо-физиологических особенностей и возрастного периода.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, адаптационный потенциал, мышечная система, метаболизм.

## **FEATURES OF AGE ADAPTATION OF YOUNG ATHLETES**

Kobelkova I. V.<sup>1,2</sup>, Korosteleva M. M.<sup>1,3</sup>, Kobelkova M. S.<sup>4</sup>

*<sup>1</sup>FGBUN "Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology",*

*Russia, Moscow*

*<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution*

*Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological*

*Agency, Russia, Moscow*

*<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow*

*<sup>4</sup>FGBU "Polyclinic No. 2" of the Administration of the President of the Russian*

*Federation, Russia, Moscow*

**Abstract:** Achieving high sports results is impossible without great physical and neuropsychic stress. To compensate for energy costs, activate anabolic processes, restore working capacity, it is necessary to supply the body with an adequate amount of energy and irreplaceable nutritional factors. Children involved in sports need to organize training activities, taking into account their anatomical and physiological characteristics and age period.

**Keywords:** young athletes, adaptive potential, muscular system, metabolism

Рациональный подход к организации тренировочного процесса, соревновательного цикла, процессов восстановления в практике детского и юношеского спорта требует знания об анатомо-физиологических особенностях организма в эти возрастные периоды.

Объекты и методы исследования: поиск научных статей в отечественных и зарубежных базах данных, по ключевым словам, «юные спортсмены», «метаболизм», «рост и развитие», «адаптационный потенциал» в период с 2010 по 2021 гг.

Результаты и их обсуждение: процессы роста и развития организма, отдельных его органов и систем имеют свои особенности [1, 2]. В возрасте 6-11 лет наблюдается ряд изменений, отличающих детей этой возрастной группы от более раннего возраста. Происходит снижение уровня основного обмена (обмен покоя – до 1,3-1,5 ккал/кг/ч). Усиленно развивается мышечная система. Общее содержание миоглобина в скелетных мышцах в возрасте 6-11 лет составляет в среднем 7,9 г, в 12-13 лет – 8,4 г.

Темпы роста тела у мальчиков достаточно равномерны, ежегодно длина тела увеличивается на 4-5 см, масса тела – на 2-3 кг. До 10 лет девочки по длине тела уступают мальчикам. В возрасте 10-11,5 лет у девочек наступает «скачок роста», и с 10 до 12 лет девочки опережают по темпам роста мальчиков.

Функциональными особенностями ЦНС является преобладание процессов возбуждения. Уровень охранительного торможения относительно невысокий, подвижность нервных процессов невелика. При выполнении нагрузки достаточно быстро развивается утомление. В деятельности сердца преобладает тонус симпатической части вегетативной нервной системы. Частота сердечных сокращений составляет 75-80 уд/мин. Ударный объем сердца равен в среднем 30-40 мл, минутный объем крови – около 2000 мл. Масса сердца у детей в возрасте 10-11 лет в среднем равна 112 г, в 11-12 лет – 128 г.

Общая емкость легких колеблется от 1800 до 3400 мл, минутный объем дыхания составляет 3,8-4 л/мин, уровень поглощения кислорода равен 4,8-5 мл/мин/кг [1,2]. Содержание гемоглобина в крови равняется 130-140 г/л (в возрасте 6-8 лет), кислородная емкость крови составляет 17,4 %. Относительно невысокая кислородная емкость крови – важный фактор лимитирования снабжения организма детей кислородом.

В структуре деятельности эндокринных желез существенно увеличивается роль гипоталамо-гипофизарной системы. Увеличивается чувствительность многих желез внутренней секреции к тропным гормонам, вырабатываемых в аденогипофизе. В возрасте 8-12 лет особенно увеличивается роль адреналина, норадреналина и других биогенных аминов. Эффекты адреналина многообразны, он детерминирует мобилизацию энергетических ресурсов организма. Вырабатываемые катехоламины увеличивают эффективность взаимодействия гипоталамуса с корой головного мозга, стимулируют гонадотропную функцию гипофиза. Анаболические процессы в этом возрасте во многом регулируются соматотропным гормоном гипофиза (СТГ) и под влиянием инсулина. В целом, в этом возрастном периоде динамика гормональной активности обходится без выраженных скачков, уровень выработки гормонов стабилен [1, 2].

Каждому возрастному периоду соответствует состояние метаболизма, обеспечивающее оптимальное состояние пластических и энергетических процессов. Основными особенностями метаболизма у детей и подростков являются [4-6].

- наличие специфических потребностей в пищевых веществах и энергии, обусловленных необходимостью роста и развития организма;
- изменения ряда метаболических путей и циклов, что связано с индукцией или подавлением синтеза многих ферментов;
- несовершенные процессы нейрогуморальной регуляции обмена веществ;
- увеличение чувствительности органов и тканей к деятельности

гормонов и биологически активных веществ;

- гетерохронность роста и развития различных анатомических систем организма;

- увеличение энергетических резервов организма в процессе роста;

- относительное уменьшение объема внутренней среды за счет увеличения клеточной массы органов и тканей;

Обмен аминокислот у детей 6-12-летнего возраста протекает очень активно, обеспечивая поддержку процессов роста и развития. Для интенсивного синтеза белков необходимо достаточное количество полноценных белков, богатых незаменимыми аминокислотами. Отсутствие или недостаточное количество хотя бы одной аминокислоты может в этом возрасте проявиться замедлением ростовых процессов, потерей массы тела, склонностью к различным инфекционным заболеваниям, наличием отрицательного азотистого баланса, который в растущем организме всегда положительный.

Обмен углеводов и липидов у детей почти не отличается от такового у взрослых людей. У детей дошкольного и раннего школьного возрастов наблюдается некоторая склонность к гипогликемии при недостаточном поступлении с пищей глюкозы. Это связано с несовершенством нейрогуморальной регуляции мобилизации гликогена в печени и повышенной утилизацией глюкозы тканями. Утилизация глюкозы соответствует ее уровню у взрослых людей [1-3].

В младшем школьном возрасте энергообеспечение мышечной деятельности идет по пути увеличения аэробных возможностей (производительности) организма (аэробная производительность – все те функции, которые обеспечивают поступление, транспорт и утилизацию кислорода). В этом возрасте мышечные волокна в составе мускулатуры конечностей окончательно не дифференцированы, в составе мышц преобладают медленно сокращающиеся мышечные волокна. В возрасте 6-12 лет ребенок легче переносит экстенсивные нагрузки (большой мощности), чем

интенсивные.

Дети младшего школьного возраста обладают высокой выносливостью при работе умеренной интенсивности. При нормальном протекании адаптационных реакций у юных спортсменов на нагрузки, связанные с выносливостью отмечается последовательное улучшение функционирования систем организма. Это выражается в экономизации функций сердечно-сосудистой системы при стандартных нагрузках разной мощности, в прогрессивном нарастании аэробных возможностей организма [3, 4].

Таким образом, учет анатомо-физиологических и метаболических особенностей юных спортсменов при разработке тренировочных программ является важным фактором, обеспечивающим своевременное формирование адаптационного потенциала к физическим нагрузкам и повышение профессиональной результативности.

#### Список литературы

1. Никитюк, Д. Б. Анатомо-физиологические и метаболические особенности организма юных спортсменов / Д. Б. Никитюк, М. М. Коростелева, Л. Ю. Волкова // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – № 6. – С. 31-40.
2. Коростелева, М. М. Основные принципы организации питания юных спортсменов / М. М. Коростелева // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № S3. – С. 138-142.
3. Борисова О. О. Питание спортсменов. – М.: Изд. Советский спорт. 2007. – 131 с.
4. Гольберг Н. Д., Дондуковская Р. Р. Питание юных спортсменов. – М.: Изд. Советский спорт. – 2007. – 236 с.
5. Пшендин А. И. Рациональное питание спортсменов. – СПб: Изд. Гиорд, 2002. – 234 с.
6. Батурин А. К., Каганов Б. С., Шарафетдинов Х. Х. Питание подростков: современные взгляды и практические рекомендации. – М. – 2006. – 54 с.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Корнева П. А., Старцева К. М.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. биол. наук, доцент Денисова С. В.

**Аннотация:** Лекарственные растения широко применяются в комплексном лечении сахарного диабета, поэтому интерес к использованию лекарственных средств на основе растительного сырья, а не препаратами, изготовленными химическим путем, постоянно растет. Фитотерапия является одним из методов естественного лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, фитотерапия, лекарственные растительные препараты, лекарственные растения.

## **THE USE OF PHYTOPREPARATIONS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS**

Korneva P. A., Startseva K. M.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Ph.D. in Pharmacology, Associate Professor Denisova S. V.

**Abstract:** Medicinal plants are widely used in the complex treatment of diabetes mellitus, therefore, interest in the use of medicines based on herbal raw materials, rather than drugs made by chemical means, is constantly growing. Phytotherapy is one of the methods of natural treatment.

**Keywords:** diabetes mellitus, phytotherapy, medicinal herbal preparations, medicinal plants.

## **Введение**

В последние годы интерес к лечению лекарственными средствами растительного происхождения, а не препаратами, изготовленными химическим путем, постоянно растет. Фитотерапия является одним из методов естественного лечения. Лекарственные растения широко применяются в комплексном лечении сахарного диабета.

**Цель исследования** – исследовать возможности применения лекарственных средств растительного происхождения в лечении сахарного диабета.

## **Материалы и методы исследования**

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

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Сахарный диабет – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, развивающийся вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина. (ВОЗ, 1999).

В декабре 2021 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation, IDF) опубликовала издание своего атласа, суммирующего мировую статистику по проблемам, связанным с сахарным диабетом. С момента публикации предыдущего атласа в 2019 г. отмечается отрицательная динамика большинства параметров. Так общая заболеваемость выросла на 73,6 миллиона, число не диагностированных случаев – на 7,8 миллиона, количество смертей, связанных с диабетом – на 2,5 миллиона, а расходы увеличились на 206 миллиардов долларов США [1].

Фитотерапия – наука, изучающая аспекты использования лекарственных растений и препаратов на их основе в целях лечения, профилактики и реабилитации различных заболеваний [7].

Применение лекарственных растений при сахарном диабете позволяет:

- эффективно корректировать обменные процессы, нарушенные инсулиновой недостаточностью,

- нормализовать функции внутренних органов,
- восстанавливать состояние сосудов, как на уровне микроциркуляции, так и в целом организме,
- замедлять и снижать риск осложнений заболевания.

Начиная лечение сахарного диабета растительными лекарственными средствами, следует посоветоваться с врачом, который определит этап развития болезни и на этом основании назначит соответствующую терапию. Обязательно учитывают индивидуальные особенности организма, эффективность лечения, переносимость лекарственных растений.

Лекарственные растения широко применяются в комплексном лечении сахарного диабета. Современная медицина предлагает новые подходы к созданию лекарственных и профилактических средств на основе растительного сырья. Достоинством фитотерапевтического метода лечения сахарного диабета является многофакторное положительное влияние на организм и практически полное отсутствие противопоказаний. Это позволяет использовать фитосредства в качестве предупреждения развития сахарного диабета.

Принципы фитотерапии в лечении сахарного диабета.

- фитотерапия должна быть непрерывной и пожизненной;
- обеспечивает компенсацию обменных нарушений и предупреждает прогрессирование заболевания;
- состав сборов необходимо менять каждые 1,5-2 месяца.

При использовании лекарственного сбора для диабетиков, получающих сахароснижающую терапию, отмечается стабильное течение болезни. Данные изменения происходят по следующим причинам:

- повышается толерантность клеток организма к глюкозе,
- улучшается чувствительность рецепторов к собственному инсулину,
- восстанавливается нарушенный обмен липидов.

Для лечения сахарного диабета применяются лекарственные растения, оказывающие гипогликемический и антиоксидантный эффект:

Черника – очень часто встречается в различных сборах, поскольку в листьях содержится вещество – неомертиллин, которое значительно понижает уровень сахара в крови. Препараты побегов черники благодаря неомертиллину улучшают функцию поджелудочной железы при диабете [4].

Девясил высокий – корень девясила имеет в своем составе до 40 % инулина. Инулин – высокомолекулярный глюкофруктозай, растворимый в воде, выполняющий, как и крахмал, функцию запасного вещества. Препараты девясила снижают уровень интерферона и повреждающее его действие на клетки поджелудочной железы; уменьшают деструкцию клеток; нормализуют уровень инсулина в крови; способствуют, в комплексном лечении, устранению нарушения толерантности к глюкозе и оптимизации ее метаболизма [4, 5].

Одуванчик лекарственный – в корнях одуванчика содержатся тритерпеновые соединения, стерины, а также до 24 % инулина. Благодаря этому, одуванчик лекарственный способен подавлять функцию обратного всасывания глюкозы в почках, снижать активность углеводных ферментов, тем самым снижается сахар в крови, увеличивать мочеиспускание, что способствует выведению лишнего сахара из организма [2, 6].

Лопух большой – данное растение содержит инулин, белковые вещества, жир, органические кислоты, дубильные вещества, горечи, небольшое количество эфирного масла. Препараты из лопуха стимулируют регенерацию тканей, оказывают желчегонное, антибактериальное и противодиабетическое действие, нормализуют состав крови, функцию желудка и кишечника [2].

Для лечения сахарного диабета применяются сборы из различных растений. В России разрешены к применению сборы «Арфазетин» и «Мирфазин».

Сбор «Арфазетин» (Species «Arfasetinum»). Состав: побеги черники, створки плодов фасоли обыкновенной, корень аралии маньчжурской, плоды шиповника, трава хвоща полевого, трава зверобоя, цветки ромашки аптечной.

Настой сбора обладает гипогликемическим действием, способствует снижению содержания глюкозы в крови, увеличивает толерантность к углеводам и усиливает гликогенообразующую функцию печени [3].

Сбор «Мирфазин» (Species «Myrphazinum»). Состав: побеги черники, створки плодов фасоли обыкновенной, плоды шиповника, листья крапивы двудомной, листья подорожника большого, цветки ромашки аптечной, цветки календулы, трава зверобоя, трава тысячелистника, трава пустырника, корень солодки, корневищ и корней девясила [3].

Фитопрепараты применяют в качестве дополнительного гипогликемического средства при лечении лёгких форм сахарного диабета второго типа. Их используют как самостоятельно, так и в комбинации с пероральными антидиабетическими препаратами.

### **Заключение**

Применение лекарственных средств растительного происхождения является одним из серьезных вспомогательных лекарственных средств в комплексном лечении сахарного диабета. Фитотерапия имеет широкий диапазон лечебного и профилактического действия, способствует устранению симптомов поздних осложнений, относительно безопасна и улучшает контроль диабета.

### **Список литературы**

1. Оригинальная новость Medscape IDF Diabetes Atlas 2021. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021.

2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/saharnyy-diabet-vozmozhnosti-farmakoterapii-s-ispolzovaniem-sredstv-rastitelnogo-proishozhdeniya/viewer>

3. Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.697411/full>

4. Блинов, В. А. Лекарственные растения при сахарном диабете / В. А.

Блинов. – М.: Радуга, 2000. – 63 с.

5. Куркин, В. А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). – Самара: ООО «Офорт» ГОУ ВПО СамГМУ Росздрава, 2007. – 1239 с.

6. Режим доступа: <https://www.secret-dolgolet.ru/oduvanchik-pri-saharnom-diabete-2-tipa/>

7. Лесиовская, Е. Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. СПб., 2019. – 400 с.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЯДОВ В МЕДИЦИНЕ**

Костыркина М. С., Гергаулова Е. В.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Целью статьи является анализ изучения ядов некоторых пауков и тетродотоксина, который можно обнаружить в рыбе Фугу (и не только), их действие на человеческий организм и применение в медицинских целях. Статья содержит в себе малоизученную информацию о медицинском действии паучьих пептидов и рыбьего нейротоксина.

**Ключевые слова:** яд, пауки, токсин, пептиды, лечение, тетродотоксин.

## **PROSPECTS FOR THE USE OF POISONS IN MEDICINE**

Kostyrkina M. S., Gergaulova E. V.

*Kemerovo State Medical University, Russia Kemerovo*

Scientific supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Khalakhin V. V.

**Abstract:** The purpose of the article is to analyze the study of the poisons of

some spiders and tetrodotoxin, which can be found in puffer fish (and not only), their effect on the human body and use for medical purposes. The article contains little-studied information about the medical effects of spider peptides and fish neurotoxin.

**Keywords:** venom, spiders, toxin, peptides, treatment, tetrodotoxin.

### **Цель исследования**

Несмотря на то, что яды относятся к токсическим препаратам, в большинстве случаев люди их не рассматривают именно как лекарственные препараты. Целью работы является показать, что, как говорил Парацельс, «Всё – яд, всё – лекарство; то и другое определяет доза», следовательно, токсическое вещество можно использовать в медицине, если правильно подобрать дозу.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование было проведено с помощью изучения интернет-ресурсов (PubMed) и литературных данных.

### **Результаты и их обсуждение**

В большинстве своем в пауьем яде преобладают пептиды, которые чаще всего обладают высокой схожестью и специфичностью к определенным подтипам ионных каналов (Na- и Ca-каналы) и рецепторов – это не удивительно, так как паукам необходимо свою добычу парализовать. Как правило, пептиды считались плохими кандидатами для лечения человека, так как они восприимчивы к протеолитической деградации (гидролиз белков), однако, токсины пауков имеют ингибиторный цистиновый узел (белок, содержащий три дисульфидных мостика), который и обеспечивает некую стабильность пептидов.

Яд пауков, как анестетик: в мире около 20 % взрослых страдают от хронических болей (эта цифра увеличивается до 50 % у лиц старше 65 лет). Недавно было показано, что ряды ионных каналов играют не малую роль в патофизиологии боли и самыми мощными блокаторами каналов являются как раз пептиды яда пауков, что как раз-таки и может обеспечить использование

их ядов в изготовлении лекарств.

Яд пауков, как средство от эректильной дисфункции: *Phoneutria nigriventer* – вид чрезвычайно ядовитых пауков, обитающих в Южной Америке (Бразилия, Уругвай, Парагвай и Аргентина). Их токсин ( $\delta$ -CNTX-Pn2a) имеет сложную фармакологию, которая приводит к ингибированию инактивации Na-каналов и гиперполяризующему сдвигу потенциала активации канала. Исследование яда этих пауков проводилось на мышах. Во время исследований выявили, что при интрацеребровентрикулярном введении у мышей проявились следующие симптомы: гиперсаливация, слезотечение, потливость и возбуждение с последующим спастическим параличом конечностей и как следствие всего – смерть. При введении в пещеристое тело малой дозы (0,006 мкг/кг) была вызвана эрекция без местных и системных побочных токсических эффектов с продолжительностью 120-140 минут. На основе этих данных яд может использоваться как сырье в изготовлении лекарств для лечения эректильной дисфункции с меньшим количеством побочных эффектов, чем у существующих сейчас препаратов.

Яд пауков, как лечение от малярии: Токсины Тринидадского Шевронного Птицеда (*Psalmopoeus cambridgei*)  $U_1$ -TRTX-Pc1a (псалмопептоксин I) и  $U_2$ -TRTX-Pc1a (псалмопептоксин II) – ингибируют внутриэритроцитарное развитие *Plasmodium falciparum*, но не обладают гемолитической, антибактериальной или противогрибковой активностью. Поэтому механизм действия этих пептидов мало известен. Кажется, маловероятным, что они непосредственно нацелены на малярийного паразита, поскольку для этого потребовалось бы, чтобы пептиды пересекали как мембрану эритроцитов, так и паразитофорную вакуолярную мембрану, которая инкапсулирует паразита. Одна возможность состоит в том, что эти токсины нацелены на новые пути проницаемости, которые устанавливаются в мембране эритроцитов после инвазии паразита. Таким образом, в дополнение к тому, что эти пептидные токсины могут быть полезны в терапевтических целях, они могут помочь утвердить новую мишень для противомаларийных

препаратов.

Яд пауков, как противоопухолевое лечение: Было подтверждено, что пептиды паучьего яда убивают опухолевые клетки или ингибируют их пролиферацию. В то же время во многих экспериментах была обнаружена цитотоксичность пептидов пауков по отношению к нормальным клеткам, и результаты обнадеживают. Псалмотоксин 1 (PcTx1) представляет собой специфический блокатор кислоточувствительных ионных каналов из яда *Psalmoroeus cambridgei*. PcTx1 эффективно ингибирует базально-активные потоки катионов в клетках злокачественной астроглиомы (глиомы очень инвазивны, а ионный транспорт может играть решающую роль как в миграции, так и в пролиферации клеток глиомы). Ликозин-I представляет собой катионный пептид, выделенный из *Lycosa singoriensis*. Он может ингибировать рост опухоли путем активации двойных сигнальных путей, включая ингибирование пролиферации и индукцию апоптоза. Таким образом, ликозином-I (40 мкм) приводила к гибели более 90 % клеток в следующих линиях опухолевых клеток человека: аденокарцинома толстой кишки (HCT-116), карцинома шейки матки (HeLa), фибросаркома (H1080), гепатоцеллюлярная карцинома (HepG2), аденокарцинома легкого (H1299, A549) и карцинома предстательной железы (DU145). Однако такая же доза ликозина-I была менее токсична для неопухолевых клеток.

Рыба Фугу (изначально вид имел название Бурый Скалозуб из рода Такифугу, но из-за популярного блюда «Фугу» стало принято называть рыбу именно так) – вторично ядовитая рыба, обитающая в Тихом океане. Вторично ядовита она потому, что сама токсин не вырабатывает. Он попадает в ее организм вместе с бактериями рода *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Shewanella*, *Roseobacter* и т.д.– именно поэтому яд находится в мясе рыбы, а не на поверхности тела. д рыбы Фугу опасен из-за большого содержания в ней нейротоксина – Тетродотоксина(ТТХ), который можно встретить так же в некоторых видах тритонов, брюхоногих моллюсков и прочих морских обитателей.

Тетродотоксин (ТТХ) блокирует Na-каналы, которые делятся на ТТХ-чувствительные и ТТХ-резистентные каналы, и играют важную роль в передаче сигналов боли. В медицине часто применяют тетродотоксин в онкологии, чтобы убрать раковую боль или невропатическую боль, вызванную лечением химиотерапии, так как НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) и опиоиды мало эффективны.

Во время проведения клинического исследования тяжелой раковой боли, 24 пациента испытывали на себе действие ТТХ в течении 31 сеанса в дозах от 15 до 90 мкг/день (два или три раза в день). Результаты показали, что 17 из 31 сеанса лечения привели к клинически значимому снижению интенсивности боли, при этом облегчение сохранялось до 2 недель. На основе этих результатов можно сделать выводы, что тетродотоксин эффективен при в/в введении дозы до 30 мкг. Несмотря на его мощную токсичность, во всех клинических испытаниях ТТХ показывает очень приемлемый профиль безопасности, что дает простор для его использования в будущем.

### **Выводы**

Таким образом, наличие литературных данных о применении паучьих пептидов и тетродотоксина перспективно в онкологии, в лечении эректильной дисфункции, малярии и как обезболивающее средство и на данный момент находится на стадии изучения. Преимуществом препаратов на основе этих ядов является то, что они не вызывают зависимости, как например опиоид, а также, если правильно подобрать дозу, являются высоко эффективными и не вызывают выраженных нежелательных побочных эффектов.

### **Список литературы**

1. Ting, Wu, Meng, Wang, Wenfang, Wu and others. Spider venom peptides as potential drug candidates due to their anticancer and antinociceptive activities// Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, T 25, 2019 [electronic resource PubMed] Available by: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6551028/> doi: 10.1590/1678-9199-JVATITD-14-63-18.

2. Natalie, J. Saez, Sebastian, Senff, Jonas, E. Jensen. Spider-Venom Peptides as Therapeutics //Special Issue Toxins as Therapeutics -Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, 2010. [electronic resource PubMed] Available by: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153181/> doi: 10.3390/toxins2122851

3. Яды: вокруг и внутри. Путеводитель по самым опасным веществам на планете // Зейналова Сакина Зульфугиевна- Бомбора, 2022 г-304 с.

4. Rafael, González-Cano, M. Carmen Ruiz-Cantero, Miriam Santos-Caballero, Carlos Gómez-Navas, Miguel Á. Tejada, Francisco R. Nieto. Tetrodotoxin, a Potential Drug for Neuropathic and Cancer Pain Relief?// Special Issue Tetrodotoxin (TTX) as a Therapeutic Agent-Department of Pharmacology, and Neurosciences Institute (Biomedical Research Center), University of Granada, 2021. [electronic resource PubMed] Available by: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357955/> DOI: 10.3390/toxins13070483

5. Harish, R. Kotipoyina, Erwin, L. Kong, Steven, J. Warrington. Tetrodotoxin Toxicity// StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [electronic resource PubMed] Available by: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939536/> doi: NBK507714.

## **ГУМУСОНАТ КАЛИЯ – КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

Кривопалова М. А.<sup>1</sup>, Катунина Е. Е.<sup>2</sup>, Горшков Д. А.<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>канд. хим. наук, доцент*

*<sup>2</sup>канд. биол. наук, доцент*

*<sup>3</sup>студент 4 курса института клинической медицины*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

**Аннотация:** Препарат гумусоната калия обладает сочетанным действием

гумусовых кислот и ионов калия в свободно-дисперсном состоянии и может быть использован при воспалительных процессах, а также для компенсации ионного состава крови при использовании калий-теряющих диуретиков. Полученный препарат является перспективным для использования на отечественном фармацевтическом рынке.

**Ключевые слова:** гумусовые кислоты, спектроскопия, биологическая активность, калийсодержащий гумусонат.

## POTASSIUM HUMUSONATE – QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CHARACTERISTICS

Krivopalova M. A.<sup>1</sup>, Katunina E. E.<sup>2</sup>, Gorshkov D. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*PhD, Associate Professor*

<sup>2</sup>*PhD, Associate Professor*

<sup>3</sup>*4th year student of the Institute of Clinical Medicine*

*Samara State Medical University, Russia, Samara*

**Abstract:** The preparation of potassium humusonate has a combined effect of humic acids and potassium ions in a freely dispersed state and can be used in inflammatory processes, as well as to compensate for the ionic composition of blood when using potassium-losing diuretics. The resulting drug is promising for use in the domestic pharmaceutical market.

**Keywords:** humic acids, spectroscopy, biological activity, potassium-containing humusonate.

Последние годы характеризуются расширением фундаментальных исследований соединений гуминовой природы, биологическая активность которых подтверждена рядом статей [1-2]. Установлено их ранозаживляющее, противовоспалительное, иммунокорректирующее и протекторное действие.

Высокомолекулярный характер гуминовых кислот наряду с наличием в их составе различных функциональных групп определяет неспецифичное

взаимодействие субстанции как по ион-ионному, координационному, так по адсорбционному типу. В настоящее время в связи с появлением высокочувствительных методов масс-спектрометрии интенсивно разрабатываются вопросы идентификации и стандартизации гуминовых кислот пелоидов. Разработка вопросов, связанных с гумусовыми кислотами пелоидов, в литературе представлена крайне незначительно [3].

Установлено, что катионы металлов вызывают образование нерастворимых гумусонатов и выделение последних из раствора.

Целью данного исследования явилось получение и изучение некоторых физико-химических характеристик гумусоната калия.

Раствор гумусовых кислот получали путем растворения воздушно сухой навески (около 0,5г) в минимально возможном объеме 0,01М раствора натрия гидроксида на водяной бане при температуре 40-60 °С. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр и нейтрализовали раствором хлороводородной кислоты до рН=7,4. Контроль водородного показателя осуществляли с помощью рН-метра. После нейтрализации раствор гумусовых кислот доводили дистиллированной водой до объема 50 мл.

Гумусонат калия получали путем добавления к 5 мл 1 %-ного раствора гуминовой кислоты 1-5 мл 50 %-ных растворов хлорида калия. Во всех растворах образование нерастворимых гумусонатов не наблюдалось. С целью выяснения возможных соединений в системе гумусовые кислоты – хлорид калия были проведены эксперименты во всем диапазоне концентраций соли. Установлено, что при добавлении в исходный раствор гумусовых кислот хлорида калия в сухом виде до полного насыщения образование нерастворимых гумусонатов также не наблюдалось. Для выделения гумусоната калия был использован метод высаливания соединений путем добавления в растворы 96 %-ого спирта объемом 5 мл. Образование нерастворимого соединения происходило только в насыщенном по хлориду калия растворе. Выделение полученного образца проводили фильтрованием и последующим промыванием спиртом (20 мл) для удаления избытка ионов калия.

Количественное определение калия в составе гумусоната проводили методом рентгенофлуоресцентного анализа с помощью энергодисперсионного анализатора БРА-18. Содержание калия в полученном образце составляло 24,35 (масс.).

ИК-спектр полученного образца, а также гумусовой кислоты снимали на ИК-Фурье спектрофотометре Spektrum 100 фирмы Perkin Elmer. Образец готовили прессованием таблеток с калия бромидом. ИК-спектры приведены на рисунке 1 и 2.

Анализ спектров гумусовой кислоты и гумусоната калия в коротковолновой части имеет схожий вид и показывает наличие хорошо структурированных интенсивных полос с максимумом  $3440 - 2850 \text{ см}^{-1}$ , которые соответствуют валентным колебаниям связанной ОН-группы и алифатическим фрагментам ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ).

В области  $1720-1600 \text{ см}^{-1}$  спектры соединений существенно отличаются. В спектре гумусовой кислоты полосы при  $1712$  и  $1620 \text{ см}^{-1}$  указывают на валентное колебание свободной карбоксильной группы и карбоксилат – аниона соответственно. Спектр гумусоната калия характеризуется отсутствием полосы, отвечающей колебаниям свободной карбоксильной группы. В нем присутствует интенсивная полоса с частотой  $1590 \text{ см}^{-1}$ , которая показывает присутствие карбоксилат-иона. Следовательно, в гумусонате калия ионы металла вступают в ион-ионное взаимодействие с группами  $\text{COOH}$ , образуя солеподобные соединения.

Положение полос в области  $1400-1000 \text{ см}^{-1}$  связано с валентным колебанием углерод-кислород, а также с деформационными колебаниями С-Н в алифатических фрагментах. В спектре гумусовой кислоты в указанном диапазоне присутствуют интенсивная широкая полоса при  $1235 \text{ см}^{-1}$  и меньшей выраженности пик с частотой  $1401 \text{ см}^{-1}$ , однозначная интерпретация которых затруднена вследствие наложения колебаний различных структурных фрагментов (рис.1). Полосы в рассматриваемой части спектра могут отражать наличие в гумусовых кислотах карбоксильной группы, углерод –кислородных

фрагментов и фенольных гидроксидов.

В спектре гумусоната максимум с частотой  $1384 \text{ см}^{-1}$  значительно увеличился по интенсивности и степени структурированности (рис.2). Это позволяет предположить, что ионы калия находятся во взаимодействии не только с карбоксильной группой, но и с гидроксогруппами различной этиологии.

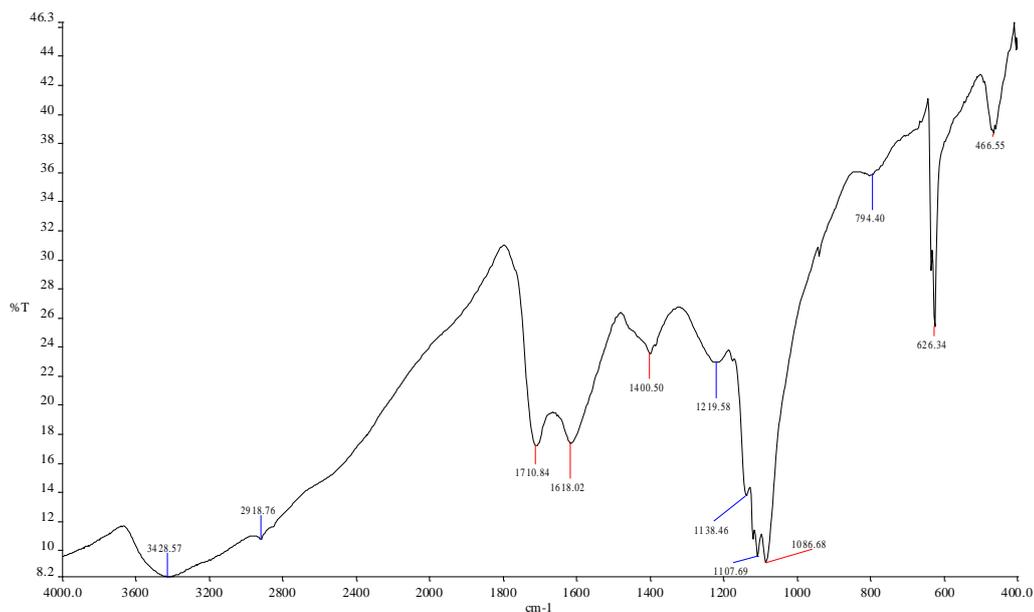


Рис. 1. ИК-спектр гумусовой кислоты

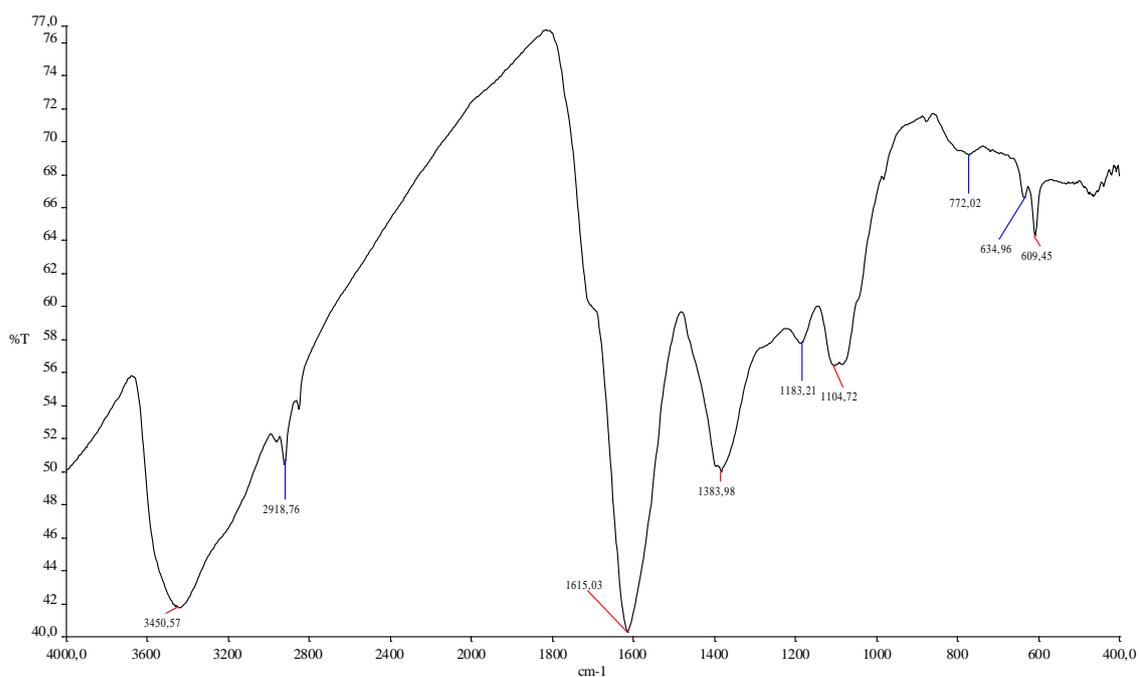


Рис. 2. ИК-спектр гумусоната калия

Таким образом, в системе «гумусовые кислоты – ионы калия», по-видимому, присутствуют как процессы солеобразования за счет кислотных функциональных групп, так и комплексообразовательные взаимодействия. Высокое содержание ионов калия в образце связано не только с химическим взаимодействием, но и физической адсорбцией ионов металла на макромолекулах гумусовых кислот. Адсорбционный механизм взаимодействия ионов калия с субстанцией предполагает «слабое» связывание ионов металла, определяет его высокую биодоступность.

Образец гумусоната калия сочетает биологическую активность гумусовых кислот и ионов калия в свободно-связанном состоянии. Полученный препарат может быть применен для коррекции состояния систем организма при воспалительных процессах (артритах, ревматизме, нейродермите, варикозе), с одной стороны, а также для компенсации ионного состава крови при использовании калий-теряющих диуретиков – с другой. Калийсодержащий гумусонат позволит корректировать возбудимость клеток нервной и мышечной систем, обеспечит регуляцию сердечных сокращений. Полученный препарат является перспективным для использования на отечественном фармацевтическом рынке.

#### Список литературы

1. Бадмаева, К. Е., Теплый, Д. Л., Бадмаева, С. Е., Абушинова, Н. Н. Противоязвенные эффекты минеральной фракции илово-сульфидных пелоидов оз. Большое Яшалтинское при экспериментальном ульцерогенезе у крыс / Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 131-139.
2. Савченко, И. А., Корнеева, И. Н., Лукша, Е. А., Пасечник, К. К. Биологическая активность гуминовых веществ: перспективы и проблемы их применения в медицине (обзор) / Журнал МедиАль. – 2019. – № 1. – С. 54-60.
3. Аввакумова, Н. П., Мизина, П. Г., Кривопалова, М. А., Жданова, А. В., Катунина, Е. Е., Глубокова, М. Н. Противовоспалительная активность гуминовых кислот пелоидов / Вопросы биологической, медицинской и

фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21. – № 6. – С. 33-37.

4. Рыбачук, О. В., Осницкий, Е. М., Сартаков, М. П. Спектры поглощения и химический состав гумусовых кислот торфов Ханты-мансийского АО – Югры // Вестник КрасГАУ. – 2015. – № 10 (109). – С. 11-16.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ МЕТОДИК ДИАГНОСТИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ**

Кузнецова Ю. А.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Сахарный диабет(СД)-этиологически неоднородная группа метаболических нарушений, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции инсулина или чувствительности к инсулину, а также сочетание этих нарушений. СД у детей трудно диагностируется и сложно подобрать определенную терапию, которая приведет к эффективности действия инсулина. В настоящее время самым лучшим методом был признано введение человеческого инсулина в лечение распространенного среди детей СД-1. Благодаря ему создается физиологическая секреция инсулина с поддержанием близких к нормальным значением гликемии и имеет преимущество перед инсулином животного происхождения

**Ключевые слова:** сахарный диабет, подростки, дети, инсулинотерапия, лечение.

# THE USE OF NEW METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

Kuznetsova Yu. A.

*Department of pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – PhD in pharmacology, Associate Professor Halakhin V. V.

**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is an etiologically heterogeneous group of metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia due to impaired insulin secretion or insulin sensitivity, as well as a combination of these disorders. Diabetes in children is difficult to diagnose and it is difficult to choose a specific therapy that will lead to the effectiveness of insulin. Currently, the introduction of human insulin into the treatment of DM-1 common among children has been recognized as the best method. Thanks to it, the physiological secretion of insulin is created with the maintenance of glycemia values close to normal and has an advantage over animal insulin

**Keywords:** diabetes mellitus, adolescents, children, insulin therapy, treatment.

СД 1 является наиболее распространенным среди детей и подростков, но все чаще распространяется диабет 2 типа. По данным ФКУ «Главное бюро МСЭ по КО» Минтруда и социальной защиты РФ [1].

**Таблица 1**

## **Динамика роста заболевания сахарного диабета по годам**

| Годы | Распространенность СД-1 на 100 тыс. детей/подростков | Заболеваемость СД-1 на 100 тыс. детей/подростков |
|------|--|--|
| 2007 | 53,2/129,5   | 8,2/1,9  |
| 2010 | 65,7/131,5   | 12,1/10,9  |
| 2013 | 80,4/194,5   | 17,2/15,2  |
| 2021 | 88,1/214,0   | 16,3/15,4  |

Согласно данным, предоставленным департаментом охраны здоровья

населения Кемеровской области по проблематике детского сахарного диабета на территории Кузбасса.

Прирост больных сахарным диабетом в год по Кемеровской области составляет 7,5-11 % (т.е. более 50 человек) в связи, с чем увеличиваются и расходы на лекарственное обеспечение, и обеспечение медицинскими изделиями для больных сахарным диабетом. На территории области работают «школы сахарного диабета» для детей, подростков и их родителей. Диабетологический центр ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С. В. Беляева» с 2001 года оказывает экстренную и плановую помощь детям больным сахарным диабетом, ведет регистр больных. В его составе работает кабинет детского эндокринолога. Через диабет центр проводятся обследования для выявления осложнений СД: микроальбуминурия в утренней моче, гликолизированный НВ, липидный профиль, гормональное исследование крови, осмотр глазного дна, дети обеспечиваются инсулиновыми шприц-ручками, глюкометрами.

Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется гибелью  $\beta$ -клеток наличием [2] аутоантител к бета клеткам, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости.

Идиопатический сахарный диабет также протекает с гибелью бета клеток и склонность к кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител ассоциации с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для лиц африканского и азиатского происхождения.

Сахарный диабет 2 типа распространен среди взрослых. Также характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушением как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания инсулин резистентности.

Другие специфические типы сахарного диабета. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это моногенный тип наследования), объединенных в отдельные подтипы. Генетические дефекты функция бета клеток (хромосома 7, 12, 20, 13), генетические дефекты действия инсулина (резистентности к инсулину типа А, липоатрофический диабет, синдром Донохью). Заболевание экзокринной части поджелудочной железы. Эндокринопатии (Синдром Кушинга, альдостерома, гипертиреоз). Диабет вызван лекарственными препаратами (глюкокортикоиды, никотиновая кислота, альфа интерферон). Доказано, что сахарный диабет может появиться из-за внутриутробных инфекций. К сожалению, [4] проведенные в последние годы исследования не доказали наличие специфических методов первичной профилактики этого заболевания. Так исследованиями ЕНДИТ, ДТР не было выявлено влияние никотинамида и инсулина на предупреждение или отсрочку манифестации сахарного диабета у sibсов больных СД1, имевших высокий риск заболевания. Поэтому существующие в настоящее время рекомендации носят общепопуляционный характер и включает предупреждение вирусных заболеваний у подростков и детей, профилактику внутриутробных заболеваний, исключение смеси, содержащий коровий белок и глютен, рекомендации по добавлению витамина D к диете всех детей грудного возраста исключение из рациона нитросодержащих продуктов. Ведется поиск молекулярно-генетических предикторов СД1, в основном направленный на выявление полиморфных маркеров гена инсулина, главного комплекса гистосовместимости ,семейства тирозиновых фосфокиназ Моделирование физиологической секреции инсулина с поддержанием возможно близких к нормальным значений гликемии является ключевой задачей заместительной инсулинотерапии СД 1 Однако оптимизация контроля гликемии у детей бывает затруднена в связи с возрастными физиологическими особенностями(неуправляемые пищевое поведение и режимы сна и бодрствования у младенцев, незрелость систем контр регуляции ,высокий риск не распознавания симптомов гипогликемии

гормональная перестройка и поведенческие изменения в пубертатате).

Кроме того, существуют объективные причины недостаточности эффективности инсулинотерапии, связанные с несоответствием фармакинетики экзогенно вводимых человеческих инсулинов физиологическому профилю секреции инсулина в здоровом организме. Так, скорость всасывания и выделение коротких инсулинов значительно замедлена по сравнению с физиологической посталиментарной инсулинемией, а наличие пиков действия пролонгированных инсулинов не позволяют обеспечить ровный базальный профиль инсулинемии даже в случае дробного введения препаратов.

### **Результаты и обсуждения**

Отсутствие диагностических методов ранней диагностики приводит к тому, что пациент лишается возможности получить лучшее лечение. На сегодняшний день в Кузбассе используют пероральные гипогликемические препараты и использование инсулинотерапии, которые дают только временный контроль гликемии, а не лечение заболеваний и его осложнений. Экзосомы [4] – это наночастицы, содержащие биоактивные молекулы, отражающие индивидуальный физический статус, регулирующие обмен веществ и восстанавливающие поврежденные ткани. Они функционируют как биомаркеры сахарного диабета и осложнений. Учитывая, что экзосомы являются биоактивными молекулами, могут быть получены из жидкости организма и обладают специфичностью клеточного типа. Экзосомы – это мембранные внеклеточные везикулы, впервые были открыты в 1983 году; в течение нескольких лет описывались как органеллы, удаляющие метаболические отходы из клеток. Экзосомы могут быть выделены из жидкостей организма, таких как кровь, моча, ликвор, амниотическая жидкость и слюна, а также из различных типов клеток *in vitro* показали, что они могут предоставить информацию о тканях или клетках их происхождения и что они действуют как мессенджеры в межклеточной коммуникации и доставляют биоактивные молекулы, такие как белки и нуклеиновые кислоты, помимо

удаление клеточных отходов. Эти исследования показывают, что экзосомы играют важную роль в неинвазивной диагностике и восстановлении нарушенных тканей. Количество экзосом, полученных из циркулирующих клеток, значительно различается между пациентами с диабетом и пациентами без него, поскольку хронический высокий уровень глюкозы приводит к активации воспалительных клеток и апоптозу эндотелиальных клеток. Мета-анализы выявили заметное увеличение циркулирующих экзосом, высвобождаемых тромбоцитами, моноцитами и эндотелиальными клетками при диабете; однако экзосомы из лейкоцитов не различаются между пациентами с диабетом и контрольной группой. Высокая концентрация глюкозы может индуцировать трехкратное увеличение экзосом из эндотелиальных клеток. В исследовании сообщалось, что количество общих экзосом, выделенных из десневой щелевой жидкости беременных женщин, у которых на поздних сроках беременности развивался гестационный СД, было значительно выше, чем у нормогликемических беременных женщин. При диабетической нефропатии количество экзосом мочевых подоцитов выше у пациентов с СД2, предшествующих изменениям других биомаркеров, таких как альбумин мочи или нефрин (ранний биомаркер повреждения клубочков).

Рассмотрим основные терапевтические стратегии лечения СД и его осложнений помимо контроля диеты и физических упражнений. Инъекции инсулина является важным терапевтическим подходом в лечении СД и диабетических осложнений, но, если доза не контролируется, это может вызвать опасную для жизни гипогликемию. Пероральные гипогликемические препараты также играют ключевую роль в управлении уровнем глюкозы в крови. Гипогликемические препараты были разделены на несколько типов в зависимости от их механизма регуляции уровня глюкозы в крови. Метформин может повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, тогда как сульфонилмочевины могут стимулировать секрецию инсулина. Это гипогликемические препараты оказывают неблагоприятные эффекты в зависимости от механизма регуляции уровня глюкозы в крови, такие как

реакция ЖКТ, гипогликемии, гиполейкоцитоз, гемолитическая анемия, повышенный риск сердечно-сосудистых событий и увеличение веса. Существует корреляции между экзосомами и результатами традиционных диагностических тестов. Исследование показало, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BM-MSC), могут регулировать резистентность к инсулину, связанную со старением. Когда экзосомы, полученные из BM-MSC, вводят старым мышцам, молодая глюкоза дикого типа C<sub>57</sub>/BL6J мыши натошак, инсулин сыворотки натошак и HOMA-IR увеличиваются, предполагая, что экзосомы, полученные из BM-MSC у старых мышей, могут повредить чувствительность организма к инсулину. Дальнейшие клинические данные показали, что после измерения общей плазмы и связанной с EV микроРНК(miRNA)-15a методом ПЦР в реальном времени было обнаружено, что циркулирующие уровни miRNA-15a значительно различались. MIRNA-15a имеет значительную связь с маркерами измененного метаболизма глюкозы. Однако до сих пор не было обнаружено специфического механизма ассоциации между экзосомами и HOMA, глюкозой натошак, OGTT, HbA1c и другими диагностическими показателями.

Генная терапия [5] стала одной из потенциальных терапевтических альтернатив для лечения СД1. Огромное количество исследований, которые сообщаются о генной терапии для лечения СД1, проводятся на животных моделях и в доклинических исследованиях. Кроме того, безопасность таких методов у людей еще не выявлено. В настоящее время исследуется несколько вмешательств на генном уровне, в частности, сверхэкспрессия генов и белков, необходимых против T1DM, трансплантация клеток, экспрессирующих гены против T1DM, генная терапия, опосредованная стволовыми клетками. Три основных методов вмешательства в генной терапии включают:

1. Введение нового гена в организм
2. Замену дефектных генов функциональными генами и в инактивацию дефектных генов, вызывающих заболевание.

Существует два распространенных типа генной терапии, а именно

соматическая генная терапия как следует из названия, мишени на соматических клетках, которые в данном случае относятся к больным клеткам, тогда как генная зародышевой линии нацелена на репродуктивные клетки, чтобы предотвратить развитие заболевания в последующих поколениях. Как и любые другие аутоиммунные заболевания, этиология СД1 сложна и может быть результатом как экологических, так и генетических факторов. За последние несколько десятилетий исследователи успешно идентифицировали несколько генов, ответственных за развитие СД1. Несмотря на потенциальные преимущества, могут быть и проблемы, связанные с генной терапией. Например, гены, доставленные с помощью вирусного вектора, могут вызвать ненужный иммунный ответ и ухудшить состояние заболевания.

#### **Сверхэкспрессия генов**

Недостаточность экспрессия нескольких генов привела к возникновению СД1. Изучение сверх экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) в  $\beta$ -клетках трансгенных мышей с диабетом без ожирения (NOD). IGF1 обладает способностью регулировать иммунные функции и повышать факторы выживания, необходимые для созревания и функционирования  $\beta$ -клеток, в дополнение к тому, чтобы митогеном  $\beta$ -клеток. Перенос последовательности гена, кодирующего IGF1, в поджелудочную железу мышей NOD приводил к нормогликемии у 80 % мышей NOD к 28 неделе. Это доказало, что экспрессия гена IGF1 может уменьшить прогрессирование СД1.

#### **Вывод**

С помощью современных методов диагностики и лечение можно выявить болезнь на раннем этапе и подобрать правильное лечение и не прибегать к инсулинотерапии, таблеткам сахаропонижающим, которые вредны для печени. Экзосомы диагностируют СД, а генная терапия – это стратегия, используемая для поддержания уровня глюкозы, близкого к нормальному, эффективным, безопасным и специфичным способом.

#### **Список литературы**

1. Dinesh KumarChellappanaNandhini S.SivambTeohKai XiangbLeongWai PanbTai ZhenFuibChooiKienbKhooNicobFam JiaYibJestinChellianaLim LayChengaRajivDahiyacGauravGuptadGautamSinghvieSrinivasNammifgPhilip MichaelHansbrohiKamalDuahij Gene therapy and type 1 diabetes mellitus // Биомедицина и фармакотерапия. - 2018. - №108. - С. 1188-1200.
2. «О соблюдении прав ребенка с заболеванием «сахарный диабет» на охрану здоровья и образование в Кемеровской области» // Уполномоченный по правам ребёнка в Кемеровской области-Кузбассе. URL: <https://deti.kemobl.ru/> (дата обращения: 10.04.22).
3. Никитина, И. Л. Сахарный диабет у детей: современный взгляд на проблему // бюллетень фцскэ им. В. А. Алмазова. – СПб: Фонд высоких медицинских технологий, – 2012. – С. 39-44.
4. Дедов, И. И., Кураева, Т. Л., Петеркова, В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 160 с.
5. Yaoxiang Sun, Qing Tao, Xueqin Wu, Ling Zhang<sup>1</sup>, Qi Liu и Lei Wang Полезность экзосом в диагностике и терапии сахарного диабета и связанных с ним осложнений // Frontiers. – 2021.
6. Сахарный диабет у детей: особенности диагностики и ведения / Я. Л. Навменова, М. Г. Русаленко, И. А. Васюхина, М. В. Жмайлик, И. Г. Савастеева. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2017. – 58 с.
7. Бабинцева, М. Ю. Сахарный диабет у детей – симптомы и лечение // Проблемы. – 2020.

## **АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СПОРСТМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ПЛАВАНЬЕМ**

Моисеенко Е. А., Бондарь В. Н.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,*

*Республика Беларусь, г. Гомель*

Научный руководитель – преподаватель Сукач Е. С.

**Аннотация:** Регулярные физические упражнения приводят к функциональным и структурным адаптационным изменениям, влияющим на состояние сердечно – сосудистой системы (ССС). С этой целью был проведён сравнительный анализ показателей периферической гемодинамики спортсменов пловцов в состоянии покоя. Для изучения периферического кровообращения у спортсменов был использован метод реовазографии.

**Ключевые слова:** периферическая гемодинамика, реовазография, спортсмены.

## **ANALYSIS OF PERIPHERAL HEMODYNAMIC PARAMETERS IN ATHLETES ENGAGED IN SWIMMING**

Moiseenko E. A., Bondar V. N.

*Educational institution "Gomel State Medical University",*

*Republic of Belarus, Gomel*

Supervisor – teacher Sukach E. S.

**Abstract:** Regular physical exercises lead to functional and structural adaptive changes affecting the state of the cardiovascular system. For this purpose, a comparative analysis of peripheral hemodynamic parameters of swimmers at rest was carried out. The method of rheovasography was used to study peripheral blood circulation in athletes.

**Keywords:** peripheral hemodynamics, rheovasography, athletes.

### **Введение**

Исследования сердечно-сосудистой системы занимают центральное место в спортивной медицине. Регулярные занятия циклическими видами спорта формируют особые изменения во всех звеньях кардиоваскулярной системы, воздействуя на показатели как центральной гемодинамики, так и периферической (ПГД), отвечающей за осуществление полноценного

тканевого метаболизма, необходимого для повышения выносливости, и, как следствие, достижения высоких спортивных результатов.

В пубертатный период под влиянием анаболических и половых гормонов происходят многочисленные перестройки в ПГД: изменяется эластичность стенок сосудов, снижается их тонус, усиливается кровоснабжение в состоянии покоя как следствие постоянного напряжения сердечно-сосудистой системы, при этом эти изменения происходят несколько раньше у девочек, чем у мальчиков. У спортсменов юношеского возраста наблюдается повышение общего периферического сопротивления сосудов, уменьшение количества циркулирующей крови, общая экономизация периферического кровообращения в состоянии покоя интерпретируется как результат приспособительных изменений к систематическим тренировочным занятиям [1].

#### **Объекты и методы исследования**

Исследование проводилось на базе ГУ «Гомельский областной комплексный центр олимпийского резерва Гомельский Дворец водных видов спорта». Для изучения особенностей периферического кровообращения у спортсменов был использован метод реовазографии. При исследовании регионального кровотока на участках «предплечье», «голень» применяли реографический аппаратно-программный комплекс «Импекард-М». Для анализа РВГ накладывали четыре рулеточных спаренных электрода – по два на каждую конечность. Пары электродов располагались на проксимальном и дистальном участках исследуемых отделов конечностей.

Всего было обследовано 56 спортсменов. В зависимости от возраста пловцы были распределены в две группы. Группа 1 включала в себя спортсменов – подростков, из них: 18 девочек, средний возраст которых составил  $14 \pm 2,1$  лет, 19 мальчиков, средний возраст равняется  $14 \pm 1,7$  лет. Группа 2 состояла из 7 девушек, средний возраст  $25 \pm 5$  лет, и 12 юношей, чей средний возраст равен  $19,5 \pm 2$  лет. Определяли следующие показатели региональной гемодинамики: РИ, Ом – реографический индекс, который

отражает пульсовой прирост объема крови; ИЭ, % – индекс эластичности, косвенно характеризует эластичность артерий исследуемой зоны; ИПС, % – индекс периферического сопротивления – отражает величину периферического сопротивления; ДИ, % – диастолический индекс, косвенно отражает состояние тонуса вен. ВО, % – венозный отток оценивает условия возврата крови из венозного русла,  $\Delta V$ , мл – пульсовой прирост крови; Q, мл/мин. – объемная скорость кровотока – количество крови, протекающее через поперечное сечение межэлектродного участка в единицу времени. Показатели периферической гемодинамики исследовали в состоянии покоя. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с применением компьютерных программ «Excel 2016» и «Statistica» (V.10.0). Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому они были представлены в формате Me – медиана, 25 % – нижний перцентиль, 75 % – верхний перцентиль. При сравнении независимых групп использовали непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании периферической гемодинамики нижних конечностей значения ИЭ в обеих возрастных группах вне зависимости от пола были в пределах физиологической нормы, РИ и ВО снижены. Полные данные представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

**Показатели периферической гемодинамики голени  
(Me(25÷75 квартиль))**

| Показатели периферической гемодинамики голени, норма |        | Группа 1          |                   | Группа 2          |                    |
|--|--------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|  |        | Девочки (N=18)    | Мальчики (N=19)   | Девушки (N=7)     | Юноши (N=12)       |
| РИ, Ом<br>РИ > 0,06                                  | Правая | 0,04<br>0,03÷0,05 | 0,04<br>0,03÷0,06 | 0,04<br>0,03÷0,04 | 0,04<br>0,03÷0,05  |
|  | Левая  | 0,04<br>0,03÷0,05 | 0,04<br>0,03÷0,05 | 0,03<br>0,03÷0,04 | 0,04<br>0,03÷0,05  |
| ИЭ, %<br>ИЭ > 40                                     | Правая | 69,8<br>52,5÷76,8 | 68,9<br>56,9÷75   | 62,7<br>35,1÷92,5 | 85,1<br>61,4÷104,5 |
|  | Левая  | 76,4<br>59÷90     | 67,7<br>52,7÷73,7 | 86,4<br>63,2÷90,3 | 74,7<br>55,7÷110,9 |

| Показатели периферической гемодинамики голени, норма |        | Группа 1                                    |  | Группа 2                                      |   |
|--|--------|---|--|---|---|
|  |        | Девочки (N=18)                              | Мальчики (N=19)                          | Девушки (N=7)                                 | Юноши (N=12)                                  |
| ИПС, %<br>20 < ИПС < 42                              | Правая | 6,4<br>-2÷18,4                              | 1,42<br>-0,8÷13,7                        | <b>44,6<sup>1</sup></b><br><b>3,5÷63</b>      | <b>-15,9<sup>1</sup></b><br><b>-28,3÷15,7</b> |
|  | Левая  | 5,2<br>-11,2÷19,3                           | 9,3<br>-2,5÷19                           | 1,8<br>-3,6÷42,4                              | 1,5<br>-31÷18                                 |
| ВО, %<br>0 < ВО < 30                                 | Правая | 2,4<br>-2,8÷9,5                             | 3,8<br>-4,6÷10,6                         | 4,8<br>-11,9÷31,5                             | 8,5<br>-3,5÷18,2                              |
|  | Левая  | 1,4<br>-8,1÷3,8                             | -0,9<br>-21÷9,5                          | -16,7<br>-38,3÷32,2                           | 5,7<br>-2,5÷25,3                              |
| ДИ, %<br>20 < ДИ < 50                                | Правая | <b>29,6<sup>2</sup></b><br><b>20,7÷36,6</b> | 22,7<br>14,6÷34                          | <b>64,3<sup>1,2</sup></b><br><b>33,2÷95,5</b> | <b>9,4<sup>1</sup></b><br><b>-1,7÷30,5</b>    |
|  | Левая  | 24,2<br>12,5÷36                             | 28,4<br>16,8÷35,8                        | 80<br>19,4÷100                                | 25,1<br>-6,8÷33,1                             |
| ΔV, мл<br>ΔV > 0,66                                  | Правая | <b>0,4<sup>1,2</sup></b><br><b>0,4÷0,6</b>  | <b>0,9<sup>1</sup></b><br><b>0,7÷1,1</b> | <b>0,8<sup>2</sup></b><br><b>0,5÷0,9</b>      | 0,96<br>0,7÷1,2                               |
|  | Левая  | <b>0,5<sup>1</sup></b><br><b>0,4÷0,67</b>   | <b>0,7<sup>1</sup></b><br><b>0,6÷1,2</b> | <b>0,6<sup>1</sup></b><br><b>0,4÷0,7</b>      | <b>0,9<sup>1</sup></b><br><b>0,6÷1,3</b>      |
| Q,<br>мл/(мин.×100см <sup>3</sup> )<br>Q > 4,4       | Правая | <b>4,6<sup>1</sup></b><br><b>3,8÷6,4</b>    | <b>7,4<sup>1</sup></b><br><b>5,7÷9,8</b> | 7<br>4,5÷7,5                                  | 7,4<br>5,4÷9                                  |
|  | Левая  | <b>4,7<sup>1</sup></b><br><b>4÷6,6</b>      | <b>6,9<sup>1</sup></b><br><b>5÷9,3</b>   | <b>5,6<sup>1</sup></b><br><b>3,1÷5,7</b>      | <b>6,7<sup>1</sup></b><br><b>4,9÷8,5</b>      |

Полужирным начертанием выделены значимые различия между сравниваемыми группами: <sup>1</sup> – значимые различия при сравнении одной возрастной группы по половому признаку; <sup>2</sup> – значимые различия при сравнении разных возрастных групп одного пола

При изучении показателей ПГД нижних конечностей в первой возрастной группе выделили такие статистически значимые различия по половому признаку: пульсовой приток крови у мальчиков в правой голени превышает такой же у девочек в 2,25 раза ( $p=0,0003$ ), в левой голени – в 1,4 раза ( $p=0,0013$ ), объемная скорость кровотока также увеличена у мальчиков: показатели в правой голени выше аналогичных у спортсменок на 60,9 % ( $p=0,0017$ ), в левой голени на 46,8 % ( $p=0,008$ ). В группе 2 определили следующие статистически значимые различия: ДИ в правой голени у девушек – спортсменок превосходит таковой у юношей в 6,84 раза ( $p=0,006$ ), у юношей же пульсовой приток в левой голени выше, чем у девушек на 50 % ( $p=0,02$ ), и объемная скорость кровотока в левой ноге увеличена по сравнению с таким же показателем у спортсменок на 19,6 % ( $p=0,038$ ); ИПС в правой голени у девушек был значимо выше на 44,6 % ( $p=0,0078$ ) по сравнению с юношами. Сравнив данные ПГД разных возрастных групп одного пола, выявили

следующее: у девушек, по сравнению с девочками – подростками, в правой голени показатель ДИ увеличился в 2,17 раз ( $p=0,043$ ), показатель ППК – в 2 раза ( $p=0,017$ ).

### **Заключение**

В результате исследования установлено следующее. В состоянии покоя показатели нижних конечностей ИЭ соответствуют физиологической норме. Показатели ИПС и ВО – снижены. В подростковой группе определены следующие различия: ППК у мальчиков в правой голени превышает такой же у девочек в 2,25 раза ( $p=0,0003$ ), в левой голени – в 1,4 раза ( $p=0,0013$ ), показатели объемной скорости кровотока в правой голени также увеличены у мальчиков на 60,9% ( $p=0,0017$ ), в левой голени на 46,8% ( $p=0,008$ ).

В данных ПГД нижних конечностей старшей возрастной группы определили следующие статистически значимые различия: ДИ в правой голени у девушек – спортсменок выше, чем у юношей в 6,84 раза ( $p=0,006$ ); у юношей пульсовой приток в левой голени выше, чем у девушек на 50 % ( $p=0,02$ ), объемная скорость кровотока в левой ноге увеличена на 19,6 % ( $p=0,038$ ); ИПС в правой голени у девушек был значимо выше на 44,6 % ( $p=0,0078$ ) по сравнению с юношами.

Таким образом, методом реовазографии выявлены особенности периферического отдела кровообращения у спортсменов пловцов мужского и женского пола различных возрастных групп. Изменения на уровне периферического звена сердечно-сосудистой системы у спортсменов, тренирующих быстроту и выносливость, направлены на создание благоприятных условий для максимального извлечения кислорода из крови в ткани, на достижение оптимального обеспечения организма энергией, повышения его выносливости [2].

### **Список литературы**

1. Бабошина, Н. В. Особенности системы микроциркуляции у лиц подросткового и юношеского возраста // *Juvenis scientia*. – 2017. – № 7.
2. Сукач, Е. С. Особенности региональной гемодинамики пловцов в

предсоревновательный период / Е. С. Сукач, Л. А. Будько, М. А. Кириллова // Специфические и неспецифические механизмы адаптации при стрессе и физической нагрузке сб. науч. ст. II Респ. науч.-практ. интернет-конференции с междунар. участием, Гомель, 30 нояб. 2016 г. / Гомел. гос. мед.ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков, Е. В. Воропаев, Н. И. Штаненко. – Гомель: ГомГМУ, 2017. – С. 179-182. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

## **ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДРОСТКОВЫХ ДЕПРЕССИЙ**

Мухторов Б. О., Бабарахимова С. Б.

*Ассистенты*

*Ташкентский педиатрический медицинский институт,*

*Узбекистан, г. Ташкент*

**Аннотация:** В данной статье рассматриваются результаты исследования, которые позволяют выявить психофизиологические особенности подростковых депрессий, их отличие от депрессий у взрослой популяции, клинические проявления депрессивной симптоматики и их взаимосвязь с психологическими характеристиками подростков. Полученные результаты позволят выделить важные личностные мишени психотерапевтической работы с пациентами, склонными к развитию депрессивной симптоматики.

**Ключевые слова:** семья; подростки; личностные особенности; эмоциональные расстройства; депрессия.

## **PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF ADOLESCENT DEPRESSION**

Mukhtorov B. O., Babarakhimova S. B.

*Assistants of the Department of Psychiatry*

*Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, Tashkent*

**Abstract:** This article discusses the results of the study, which allow identifying the psychophysiological features of adolescent depression, their difference from depression in the adult population, the clinical manifestations of depressive symptoms and their relationship with the psychological characteristics of adolescents. The results obtained will highlight important personal targets of psychotherapeutic work with patients prone to the development of depressive symptoms.

**Keywords:** family; adolescents; personal characteristics; emotional disorders; depression.

## **Введение**

У детей и подростков депрессивная патология, в отличие от взрослой популяции населения, в редких случаях клинически протекает с классической симптоматикой депрессивной триады – снижения настроения, замедление мышления и двигательной активности [1, 3]. Чаще всего клиническая картина депрессии имеет атипичный характер, отличается стёртостью основных симптомов, маскированностью под другие заболевания, преобладанием соматовегетативных нарушений [2, 4, 6]. В пубертатном периоде отмечается нарастание депрессивной симптоматики на фоне идей собственной неполноценности и дисморфофобических включений со склонностью к асоциальному поведению, своевременно не диагностированных вследствие присутствия нездорового микроклимата в семье и отсутствия взаимопонимания между детьми и родителями [5, 7]. В первую очередь депрессивные состояния в подростковом и юношеском возрасте сопряжены с деструктивными формами поведением, крайним вариантом которого является суицидальное поведение [8, 10].

**Цель исследования** – изучить психофизиологические особенности депрессий у подростков с учётом их личностных характеристик для оптимизации ранней психопрофилактики и психокоррекционной помощи.

## **Материал и методы исследования**

Объектом для исследования было выбрано 111 подростков в возрасте от 15 до 19 лет включительно, 78 мальчиков и 33 девочек (средний возраст  $16,96 \pm 1,98$  лет), поступивших на стационарное лечение в подростковые отделения Городской Клинической Психиатрической больницы города Ташкента с наличием депрессивных расстройств. Клинико-психопатологический метод применялся для выявления ведущего на момент осмотра психопатологического синдрома. Все установленные диагнозы основывались согласно критериям Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Личностные особенности подростков (ЛОП) мы определяли при помощи Модифицированного Патохарактерологического Диагностического Опросника (МДПО Личко А. Е., Иванов Н. Я. 2001 г.). Депрессивные расстройства нами были выявлены с помощью шкалы самооценки депрессии Цунга (ZDRS) (Вассерман Л. И., Щелкова О. Ю., 1995).

### **Результаты и их обсуждения**

Все подростки были распределены на пять групп в зависимости от преобладания ведущего симптома депрессии – дисфорическая, тревожная, дисморфофобическая, астенопатическая и маскированная. Дисфорическая депрессия клинически проявлялась вспышками тоскливо-злобного настроения, конфликтностью, агрессией, грубостью по отношению ко взрослым, особенно к родителям и близким родственникам на фоне пониженного психоэмоционального состояния. Такое поведение провоцирует формирование внутрисемейных конфликтов, ухудшение микроклимата в семье, наказание и побои ребёнка за плохое поведение, что в итоге способствует побегам из дома и бродяжничеству, приводит подростка в асоциальные компании. В клинических проявлениях дисфорической депрессии нами выявлены аддиктивные формы нарушения поведения: склонность к агрессии и физическому насилию, мелким правонарушениям, воровству, побегам из дома и бродяжничеству, табакокурение, ранняя алкоголизация и эпизодическое употребление ПАВ.

Дисфорическая депрессия была верифицирована чаще (у 33

подростков), чем другие виды, и в основном наблюдалась у мальчиков с социализированным расстройством поведения. У подростков с тревожной депрессией на фоне сниженного настроения возникало чувство ожидания опасности неопределённого характера, которое формировало представление о неблагоприятном развитии событий, подростки находились в состоянии постоянного напряжения, во власти дурных предчувствий, у них наблюдались соматовегетативные реакции, неусидчивость и непоседливость, неадекватное реальной ситуации поведение. Тревожная депрессия была установлена у 30 подростков обследуемой группы. Дисторфофобическая депрессия наблюдалась лишь у 14 (12,61 %) девочек-подростков. В клинической картине дисторфофобической депрессии преобладали жалобы на чувство собственной неполноценности, наличие физических недостатков, несоответствие эталонам и стандартам красоты, в отличие от нервной анорексии, девочки с дисторфофобической депрессией не стремились изменить себя, соблюдая диеты и ограничительное пищевое поведение, а наоборот, были пассивными и удручёнными, у них отмечалось чувство малоценности, никчёмности, ненужности из-за наличия лишнего веса и недостатков во внешности. Такие состояния сопровождалось понижением аппетита на фоне гипотимии и появления рудиментарных идей самоуничтожения. В клинической картине астенопатической депрессии ведущими жалобами были быстрая утомляемость и слабость, упадок сил, снижение двигательной активности, плохая переносимость большого скопления людей, невозможность находиться в обществе сверстников и одноклассников, трудности в общении, бездеятельность, чувство скуки и уныния. Наличие данной симптоматики вызывало у подростка стремление к одиночеству, ощущение неполноценности, никчёмности, нарушение взаимоотношений с родителями и близкими, расстройство школьной адаптации и формирование суицидальных мыслей и намерений. Пониженный фон настроения при астенопатической депрессии неправильно трактовать как апатию, скорее всего это скудость проявлений снижения настроения. Вариант

астенопатической депрессии встречался у 14 подростков, которые в большей мере предъявляли жалобы на слабость, плаксивость, быструю истощаемость и усталость. У пациентов с маскированной депрессией на первом плане были жалобы ипохондрического характера соматической симптоматики, такие подростки аgravировали имеющимися соматическими заболеваниями, на фоне пониженного настроения, отсутствия аппетита, повышенной утомляемости, отказывались посещать школьные занятия и уроки, готовить домашние задания, помогать по дому. Маскированная депрессия встречалась у 20 пациентов исследуемой выборки. Сравнительный анализ распределения подростков с разным типом акцентуации характера в зависимости от клинической формы депрессии выявил относительное преобладание дисфорических депрессий у подростков с эпилептоидной акцентуацией характера – 18,0 % случаев наблюдения. Тревожная депрессия чаще наблюдалась у подростков с психастеническим складом личности – 12,6 % случаев наблюдения. Астенопатическая депрессия чаще наблюдалась у истерических личностей – 5,4 % случаев наблюдения. Дисморфофобическая депрессия встречалась у 11,7 % подростков с истероидной акцентуацией характера. У гипертимных (5,4 %) личностей относительно чаще диагностировалась ипохондрическая депрессия. Корреляция клинической формы депрессии с преморбидными типологическими особенностями личности оказалась достаточно сильной ( $C=0,71$ ,  $p<0,001$ ) и превышала размеры связи с нозологической принадлежностью депрессивного расстройства.

### **Выводы**

Таким образом, проведённое исследование особенностей депрессивной симптоматики у подростков установило, что наиболее чаще в пубертатном периоде формируются дисфорические депрессии со значительными нарушениями поведения у лиц с эпилептоидной акцентуацией характера.

### **Список литературы**

1. Абдуллаева, В. К., Бабарахимова, С. Б. Личностные особенности у

подростков с депрессивными расстройствами // Новый день в медицине. – 2020. – № 1 (29). – С.109-112.

2. Абдуллаева, В. К., Сулейманов, Ш. Р., Шарипова, Ф. К. Влияние семейных взаимоотношений в формировании депрессивных и поведенческих нарушений у подростков // Человеческий Фактор. Социальный Психолог. – 2020. – № 1 (39). – С.146-153.

3. Жукова, Н. Ю. Взаимосвязь отношения к смерти и склонности к саморазрушающему поведению у подростков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2017. – № 4 (17). – С. 27-33.

4. Abdullaeva, V. K. The influence of parenting styles on the formation of suicidal tendencies in adolescents / Sciences of Europe. 2019. – V. 1. – No 37. – pp. 7-8.

5. Abdullaeva, V. K., Abbasova, D. S. et al. Predict depressive disorders at the earliest stages of its formation in adolescents // Annali d/ Italia. 2020. – V. 1. – No 7. – pp. 15-18.

6. Abdullaeva, V. K., Babarakhimova, S. B. Analisis of psychosocial factors in development of suicidal tendencies at adolescents / Central Asian Journal of Pediatrics 2 (1), 201-204, 2019.

7. Babarakhimova, S. B., Abdullaeva, V. K., Sultonova, K. B., et al. Role of psychological research of suicidal behavior in adolescents / Sciences of Europe. 2019. – V. 2. – No 36. – pp. 52-55.

8. Babarakhimova, S. B., Abdullaeva, V. K., Abbasova, D. S., et al. Research of influence personal characteristics in adolescents in development types of suicidal tendencie // Austria-science. – 2019. V. 1. – No 24. – pp. 16-18.

9. Matveeva, A. A., Sultonova, K. B., Abbasova, D. S. et al. Optimization of psycho-diagnostics of emotional states // Danish Scientific Journal. – V. 3. – No 5. – pp. 24-27.

10. Nurkhodjaev, S., Babarakhimova, S., Abdullaeva, V. Early Detection and Prevention of Suicidal Behavior in Adolescents – Indian Jornal of Forensic medicine & Toxicology. – 2020. – V. 14. – No 3. – pp. 7258-7263.

## **КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, КАК ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ СТРЕССОРНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА**

Навасардян О. Э., Бауэр Е. А.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – профессор, д-р мед. наук, доцент Будаев А. В.

**Аннотация:** Коронавирусная инфекция играет важную роль в возникновении стрессорных реакций организма. В данной статье рассматриваются стрессорные реакции организма, возникающие в результате действия специфического стрессорного фактора - коронавирусной инфекции. В статье изложены общие адаптивные реакции организма и их патогенное значение. Цель научной работы: установить механизмы стрессорных реакций, которые возникают на фоне коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** стрессорные факторы, коронавирусная инфекция, стрессорные реакции организма, постстрессорные расстройства, патогенные эффекты.

## **CORONAVIRUS INFECTION AS A FACTOR IN THE OCCURRENCE OF STRESS REACTIONS OF THE BODY**

Navasardyan O. E, Bauer E. A.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Professor, M.D., Associate Professor Budaev A. V.

**Abstract:** Coronavirus infection plays an important role in the occurrence of stress reactions of the body. This article deals with the stress reactions of the organism resulting from a specific stressor – coronavirus infection. The article outlines general adaptive reactions of the organism and their pathogenic significance. Purpose of scientific work: to establish the mechanisms of stressor reactions which arise against the background of coronavirus infection.

**Key words:** stressors, coronavirus infection, stress reactions of the body, post-stressor disorders, pathogenic effects.

Актуальность проблемы обусловлена развитием стрессорных реакций у людей на фоне коронавирусной инфекции. Каждый человек в нашем мире сталкивался со страхом заражения новой коронавирусной инфекцией.

Пандемия вызвала стремительный рост стрессорных реакций организма, как у взрослых, так и у детей. Ими страдают как переболевшие, так и те, кто пережил потерю родственников или работы из-за ограничительных мер.

Одной из главных причин развития стрессов стала длительная самоизоляция, в результате которой уменьшилось взаимодействие между людьми. Особенно это повлияло на пожилых людей, которые не владеют современными средствами коммуникации.

В настоящее время стрессорные реакции организма, возникшие под влиянием коронавирусной инфекции, относятся к одной из важнейших проблем медицинской науки и практики здравоохранения.

**Цель** – установить механизмы стрессорных реакций, которые возникают на фоне коронавирусной инфекции.

**Объектом исследования** является организм и его стрессорные реакции, возникшие вследствие коронавирусной инфекции.

**Предмет исследования** – патогенетические изменения в организме, происходящие в условиях стрессорных реакций, возникших на фоне коронавирусной инфекции.

#### **Методы исследования**

В научной работе применяются такие общенаучные методы исследования, как постановка цели статьи, анализ (изучение научной литературы и документов по данной проблеме), классификация (варианты реакций организма) и анкетирование 14 пациентов.

#### **Экспериментальная часть**

**Стресс** – это комплекс общих реакций организма, которые формируются

под действием стрессорных факторов различной природы – психические/психоэмоциональные, боль, инфекционные, в том числе COVID-19.

В первую очередь стрессорные реакции организма начинают беспокоить людей еще до начала заболевания. Они проявляются у людей в виде панической боязни заразиться и ночных кошмаров, которые только усугубляют чувство тревожности и страха, вплоть до ксенофобии – боязнь, что все окружающие люди опасны и являются носителями вируса [1].

**Стрессорное расстройство** – это психическое расстройство, которое возникает после событий, оказывающих травматическое воздействие на психику людей.

Стрессорное расстройство развивается постепенно, после осознания проблемы или ее последствий (в течение 1 месяца после болезни или снижения роста заболеваемости коронавирусной инфекции) и является отсроченной реакцией организма.

#### Стадии стрессорного расстройства:

1. Интенсивный страх – характеризуется желанием убежать и отгородиться от ситуации.

2. Реакция отрицания – включает в себя симптомы диссоциации: искажение восприятия, неспособность справиться со своим эмоциональным состоянием.

3. Состояние растерянности – трудность ориентации в ситуации, принятия решения и совершения действий.

4. Состояние психологической уязвимости – повышение восприимчивости к мнению окружающих людей.

Стрессорное расстройство приводит к внутриличностным и межличностным конфликтам, изменениям смысла жизни или его утраты, пессимизму и обреченности. [3]

Варианты реакций организма, которые возникают в результате действия стрессорных факторов:

➤ **Стереотипные ответные реакции организма**, развитие которых не связано со спецификой действующего «стрессора».

➤ **Специфические реакции**, развитие которых обусловлено природой действующего «стрессора».

Реакции «неспецифического адаптивного стресс синдрома» являются защитно-приспособительными, они направлены на нормализацию / устранение / выравнивание функциональных / метаболических / гомеостатических изменений возникших под действием «стрессоров». [1]

К «общим адаптивным реакциям» относятся:

- мобилизация энергетических ресурсов организма;
- повышение функциональной активности сердечно-сосудистой системы;
- усиление иммунных механизмов;
- активация лейкопоэза;
- активация белоксинтетической функции печени;

Исходом «адаптивных» реакций организма является повышение устойчивости организма к действию «стрессорных» факторов. Если действие «стрессоров» прекращается или снижается, тогда те изменения, которые возникли под их действием, исчезнут. Если действие «стрессоров» увеличивается, тогда адаптивные реакции с ними не справляются, это приводит к истощению и в конечном итоге гибели организма [4].

Механизмы истощения и гибели, постстрессорные расстройства организма:

1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система → активация коры надпочечников → выброс в кровь глюкокортикоидов, кортикостероидов, минералокортикоидов → возникновение адаптивных реакций: (глюконеогенез; нарушается образование простагландинов, нарушается высвобождение гистамина, серотонина) + повышение АД + усиленная работа сердца + задержка Na + H<sub>2</sub>O → повышение ОЦК → увеличение нагрузки на сердце → перегрузочная сердечная недостаточность.

2. Изменения функционального состояния заднего гипоталамуса, где

находится центр симпато-адреналовой системы → в мозговом слое надпочечников повышается синтез и секреция катехоламинов (адреналина и норадреналина) → возникновение адаптивных реакций: увеличивается гликогенолиз, глюконеогенез, повышается тонус сосудов, увеличивается работа сердца.

Стрессорное расстройство приводит к:

- иммунодефицитным состояниям;
- избытку глюкокортикоидов, которые нарушают иммунитет;
- стрессорному нарушению миокарда;
- повышению тонуса резистивных сосудов;
- нарушению процессов тканевого роста, что приводит к образованию опухолей;
- нарушению функционирования ЖКТ (язва желудка и ДПК);
- активации ретикуло-эндотелиальной системы, это приводит к развитию системного воспалительного ответа.

Перенапряжение процессов возбуждения → запредельное торможение → нарушение работы всех регуляторных центров (сосудодвигательного, дыхательного, мышечного) нарушение функций систем и органов → «полиорганная недостаточность» → гибель организма.

Интенсивность «адаптивных» реакций может быть неадекватной: дистресс, болезни адаптации. Реакции могут быть сильными, ослабленными и извращенными [2].

К «стрессорным» факторам относятся:

- недоверие к окружающим;
- навязчивость различного типа (мысли или действия);
- снижение социальной активности;
- приступы агрессии и раздражительности;

Последствия «стрессорных» факторов:

- нарушение мыслительных процессов и внимания;
- затяжная депрессия;

- нарушение сна – бессонница, гиперсомния (патологическая сонливость)
- панические атаки;
- утяжеление уже имеющихся психических расстройств [4].

Чтобы подтвердить, данные клинических проявлений, мы провели анонимное анкетирование среди 14 переболевших людей. В процессе обработки и анализа результатов анкетирования, были получены следующие результаты.

У половины опрошенных наблюдаются бессонница и нарушения дыхания во сне. У 30 % наблюдаются тревога и депрессивное состояние. 40% людей, столкнулись с нарушением мыслительных процессов. Среди опрошенных 10 % имели психические расстройства, которые после перенесенного заболевания COVID – 19 дали осложнения в виде панических атак.

### **Заключение**

Таким образом, коронавирус является нейротропной инфекцией, которая развивается в нервных клетках, что и служит причиной многих психических нарушений, которые являются индикатором плохого прогноза в течение заболевания, поэтому такая симптоматика может быть критичной для излечения больных.

С каждым новым штаммом SARS-CoV-2 увеличиваются случаи психических расстройств, которые в целом все чаще начинают обозначать, как «лонг ковид» - мучительный путь, который приводит к срыву адаптационных механизмов, негативным последствиям, разрушению психики, развитию адаптивного стрессорного синдрома и нарушениям со стороны ЦНС. Все это может стать причинами гибели организма.

Люди из-за подавленного состояния часто перестают верить в свое выздоровление, а те, кто уже переболел коронавирусной инфекцией, долгое время пытаются вернуться к прежней жизни. Именно поэтому одним из этапов устранения данной проблемы является психологическая помощь

специалистов, которая будет направлена на уменьшение депрессивных состояний, панических атак и разрушительных последствий в организме, которые возникли вследствие стрессорных реакций.

В настоящее время коронавирусная инфекция является актуальной проблемой современной клинической практики и требует более углубленного изучения ее влияния на психическое состояние людей.

#### Список литературы

1. Одинцова, М. А. Психология стресса: учебник и практикум для вузов / М. А. Одинцова, Н. Л. Захарова. – М.: Юрайт, 2020. – 299 с.

2. Патологическая физиология стресса. – URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/A/Patfiz/stress.html>. (дата обращения - 20.03.2022).

3. Петренко, Д. П. Стрессы в период пандемии COVID-19 и после неё / Д. П. Петренко // Форум молодёжной науки. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 60 – 67.

4. Селедцов, А. М. Важные аспекты психологии неопределенности в условиях COVID-19 / А. М. Селедцов, Г. В. Акименко, Ю. Ю. Кирина // Форум молодёжной науки. – 2020. – Т. 1. – № 8. – С. 9-14.

## СУЩНОСТЬ УЧЕНИЯ МИЗАДЖА С ПОЗИЦИИ МЕДИЦИНЫ АВИЦЕННЫ И СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Нуралиев Ю. Н.

*д-р мед. наук, профессор*

*академик Международной инженерной академии Российской Федерации*

**Аннотация:** Гуморальное учение мизаджа (натуры) составляет основу основ «Канона врачебной науки» Абуали ибни Сино(Авиценны). По параметрам мизаджа составлена медицинская система Ибн Сины и дается оценка мизаджа тысячами лекарственными растениями, а также минеральных и животных, лечебно-диетических средств. Им разработаны такие обще-фармакологические тактики лечения, как «Тактика противоположного

противоположным» и «Тактика подобного подобным» [1].

Гуморальное учения мизаджа широко используется другими представителями древней традиционной и народной медицины разных народов.

Несмотря на древнюю многовековую историю гуморального учения мизаджа по сей день никем не составлена общая схема, отражающая сущности мизаджа. По этой причине по сей день не расшифрованными и не разгаданными остаются многие медико-биологические проблемы в медицине Авиценны, а также в трудах десяти представителей древней традиционной медицины.

**Ключевые слова:** мизадж, разновидности мизаджа, лечение «подобного подобным», лечение «противоположного противоположным».

## **THE ESSENCE OF THE TEACHING OF THE MIZADJ FROM THE POSITION OF THE AVICENNA'S MEDICINE AND MODERN MEDICINE**

Nuraliev Yu. N.

*MD, professor*

*Academician of the International Engineering academy of Russian Federation*

**Abstract:** The humoral teaching of mizaj (nature) forms the basis of the foundations of the "Canon of Medicine" by Abuali ibn Sino (Avicenna). According to the parameters of the mizaj, the medical system of Ibn Sina was compiled and an assessment of the mizaj with thousands of medicinal plants, as well as mineral and animal, therapeutic and dietary agents is given. ]

The humoral teachings of mizaj are widely used by other representatives of ancient traditional and folk medicine of different peoples.

Despite the ancient centuries-old history of the humoral teachings of the mizaj, to this day no one has drawn up a general scheme that reflects the essence of the mizaj. For this reason, to this day, many medical and biological problems in

Avicenna's medicine, as well as in the works of ten representatives of ancient traditional medicine, remain undeciphered and unsolved.

**Keywords:** mizaj, varieties of mizaj, treatment of “like with like”, treatment of “opposite with opposite”.

**Цель работы** – познакомить представителей современной медицины с сущностью и значением гуморального учения мизаджа, параметрами по показателям которых определяют характер мизаджа здорового и больного человека, страдающего различными заболеваниями.

#### **Материалы и методы исследования**

В работе были использованы: «Канон врачебной науки» Авиценны, книга первая, посвящённая общим вопросам медицины и в том числе учению мизаджа, книга вторая, посвящённая лечебным свойствам и мизаджу (натуры) простых лекарственных средств, книга третья (Том 1 и 2) и книга четвёртая, посвящённая этиопатогенезу, тактике терапии и лекарственным средствам, предназначенным для терапии неинфекционных, инфекционных, паразитарных заболеваний и различным отравлениям, книга пятая- сложным лекарственным средствам [2-6].

Для решения поставленной задачи нами, также были использованы опубликованные западными и восточными специалистами- авиценноведами работы, связанные с научной оценкой медицины Ибн Сино [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

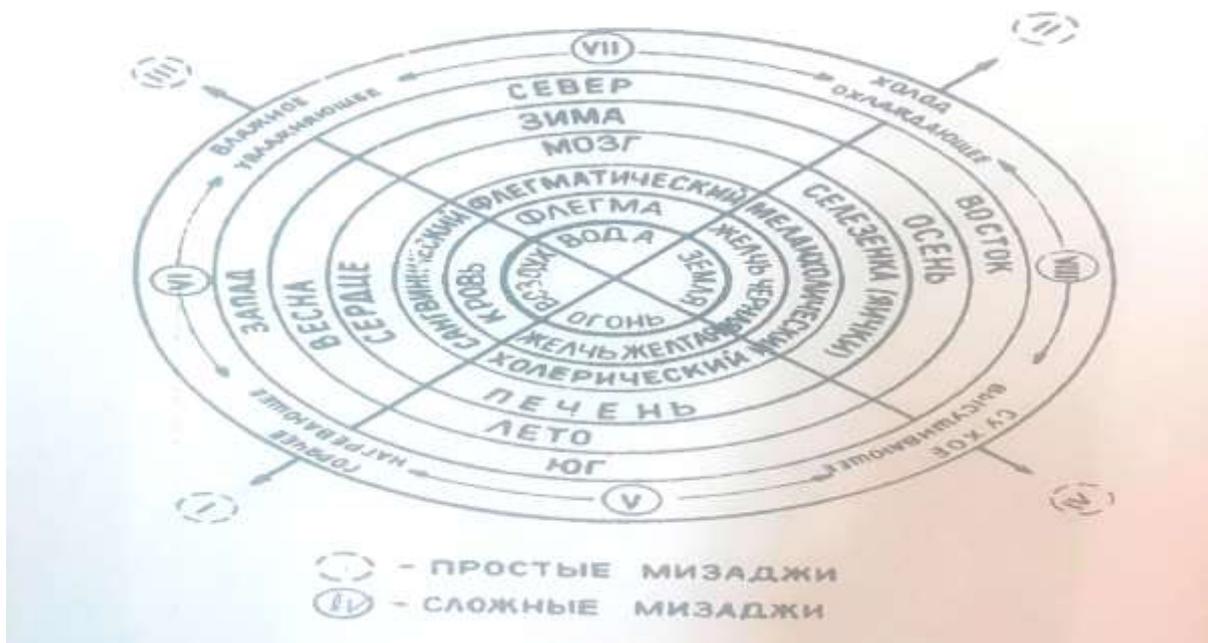
#### **Результаты**

В результате проведенных нами научных исследований впервые нами была составлена схема мизаджа с позиции Авиценны (Схема № 1), а также схема мизаджа с позиции достижения современной медицины (Схема № 2).

Как видно из представленной по данным схемы № 1, мизадж человека в целом зависит от характера жидкостей организма и окружающей среды. В соответствии с этой схемой у человека бывает четыре простых и четыре сложных характера мизаджа.

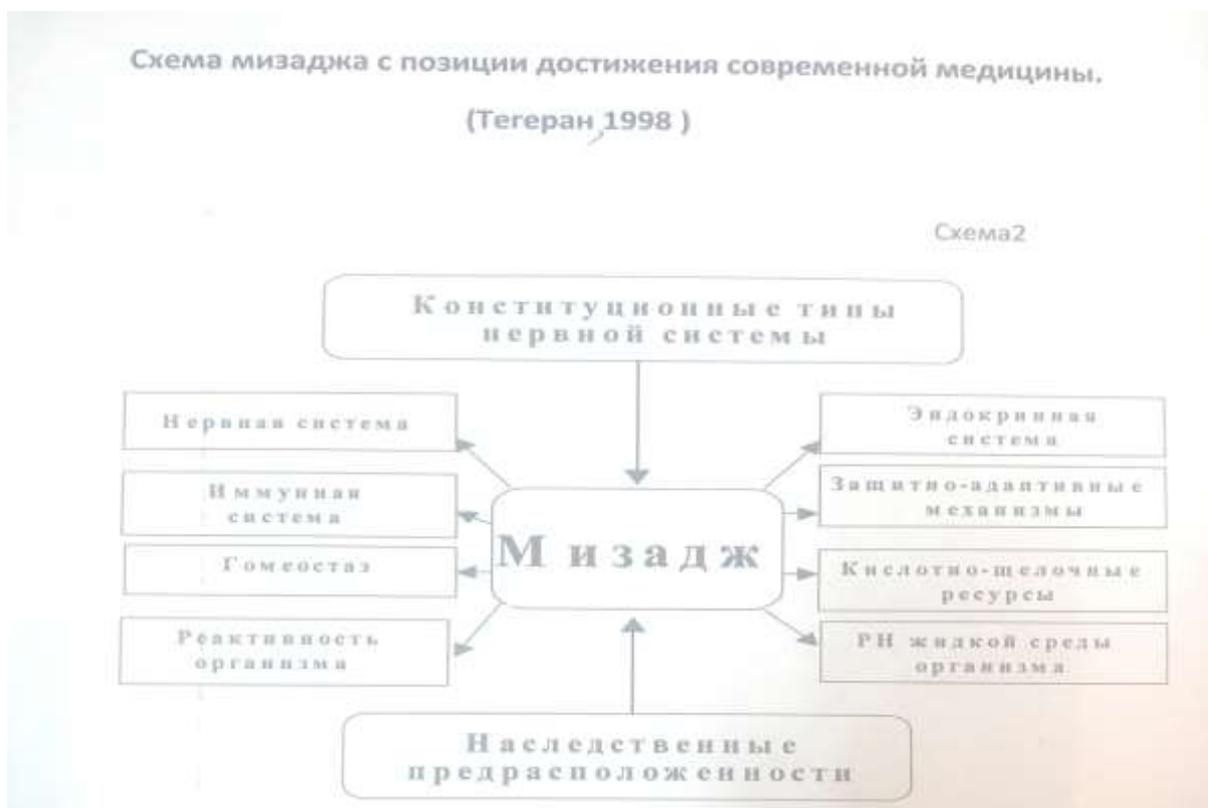
## Схема № 1

Сущность учение мизаджа с позиции медицинской системы Авиценны (Ю.Нуралиев Санкт-Петербург, 1978г)



## Схема № 2

Схема мизаджа с позиции достижения современной медицины. (Тегеран, 1998)



Нами установлено, что параметры гуморального учения мизаджа являются одинаковыми с параметрами кислотно-основного равновесия (КОР) организма. Следующим образом нормальный мизадж соответствует

нейтральному состоянию КОР, холодный мизадж - ацидному состоянию КОР, а горячий мизадж отличается преобладанием ацидного состояния КОР.

Как видно из представленной Схемы № 2, гуморальное учение мизаджа в соответствии с достижениями современной медицины включает в себя конституционные типы нервной системы, наследственную предрасположенность людей, характер нервной, эндокринной системы, а также состояние гомеостаза, реактивность и защитно-адаптогенные функции организма.

В течение многих веков представители многих медицинских школ широко применяли гуморальное учение мизаджа при диагностике и лечении особенно при назначении тактики терапии «противоположного противоположным».

Самым большим вкладом в медицину Ибн Сины и других известных представителей традиционной медицины является то, что в рамках параметров гуморального учения мизаджа характеризуется тысячами лекарственных-диетических средств, среди которых можно найти десятки гепатопротекторных, сердечно-сосудистых, антидиабетических средств.

### **Выводы**

Расшифровка интимных механизмов гуморального учения имеет большое значение для современной медицины, в том числе для проведения безопасной тактики медикаментозного и диетического лечения больных страдающими различными трудноизлечимыми заболеваниями.

### **Список литературы**

1. Абуали Ибн Сино (Авиценна). Канон врачебной науки. / Абуали Ибн Сина. Сочинения. Т. 12. – Книга первая. – Душанбе: Дониш, 2010. – 735 с.
2. Абуали Ибн Сино (Авиценна). Канон врачебной науки. / Абуали Ибн Сина. Сочинения. Т.12. – Книга вторая. – Душанбе: Дониш, 2012. – 958 с.
3. Абуали Ибн Сино (Авиценна). Канон врачебной науки. / Абуали Ибн Сина. Сочинения. Т.12. – Книга третья, часть первая. – Душанбе: Дониш, 2014. – 1000 с.

4. Абуали Ибн Сино (Авиценна). Канон врачебной науки. / Абуали Ибн Сина. – Кн. 1. – Ташкент: Изд-во АН УзССР, 1954. – С. 13-16.
5. Абуали Ибн Сино (Авиценна). Канон врачебной науки. / Абуали Ибн Сина. – Кн. 2., 2-ое изд. – Ташкент: Фан, 1982. – С. 831.
6. Абуали Ибн Сино (Авиценна). Канон врачебной науки. / Абуали Ибн Сина. – Кн. 3. – Т. 1. – 2-ое изд. - Ташкент: Фан, 1980. – С. 640-641.
7. Нуралиев, Ю. Н. Медицинская система Ибн Сины (Авиценны). Душанбе; Дониш, 2005. – С. 300.
8. Завадовская, Ю. Абуали ибн Сино. Автореферат кандидатской диссертации. Ташкент, 1967. – С. 11-12.
9. Низами, А. Самарканды. Собрание редкостей или четыре беседы. М. изд. Восточной лит-ры. 1963. – С. 1-22.
10. Исхаков С. И. Абуали ибн Сино и его медицинские воззрения. Душанбе, 1980. – С. 46.
11. Диноршоев М. Натурофилософия Ибн Сины. Душанбе, Дониш, 1985. – С. 240.
12. Саид Насифи. Пури Сино. Тегеран, 1333. – С. 9-38.
13. Петров, Б. Д. Ибн Сина (Авиценна). М.: Медицина, 1980. – С. 151.
14. Нуралиев. Ю. Н. Медицина эпохи Авиценны. Душанбе, Ирфон, 1981. – С. 170-180.

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
КОМПОЗИЦИИ, РЕГУЛИРУЮЩЕГО ГИПЕРВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ  
РЕАКЦИЮ ПРИ COVID-19**

Обрезкова М. В.<sup>1</sup>, Школьникова М. Н.<sup>2</sup>, Аверьянова Е. В.<sup>3</sup>, Рожнов Е. Д.<sup>4</sup>

*Кафедра биотехнологии*

<sup>1</sup>*канд. техн. наук, доцент*

<sup>2</sup>*д-р техн. наук, профессор*

<sup>3</sup>*канд. хим. наук, доцент*

*<sup>4</sup>д-р техн. наук, доцент*

*Бийский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВО «Алтайский  
государственный технический университет им. И. И. Ползунова»,*

*Россия, г. Бийск*

**Аннотация:** По актуальным данным для вирусных инфекций, в том числе COVID-19, характерен цитокиновый шторм с лавинообразным повышением многочисленных маркеров воспаления на фоне усиленного апоптоза Т-лимфоцитов, поэтому необходимо максимально быстро купировать воспалительный процесс, что снижает риск летальных исходов. На сегодня уже доказано, что избыточный синтез провоспалительных цитокинов, снижают ряд микронутриентов, в числе которых флавоноиды, цинк, витамин С и глицирризиновая кислота, а их адекватное потребление имеет важное значение для поддержания иммунитета в целом.

**Ключевые слова:** гипервоспалительная реакция, фармацевтическая композиция, микронутриенты.

**SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION REGULATING  
THE HYPERINFLAMMATORY REACTION IN COVID-19**

Obrezkova M. V.<sup>1</sup>, Shkolnikova M. N.<sup>2</sup>, Averyanova E. V.<sup>3</sup>, Rozhnov E. D.<sup>4</sup>

*Department of Biotechnology*

*<sup>1</sup>Ph. D of Engineering Sciences, Assoc. Prof.*

*<sup>2</sup>D.Sc. of Engineering Sciences, professor*

*<sup>3</sup>Ph. D of Chemical Sciences, Assoc. Prof.*

*<sup>4</sup>D.Sc. of Engineering Sciences, Assoc. Prof.*

*Biysk Institute of Technology (branch) of the Altai State Technical University  
named after I. I. Polzunov, Russia, Biysk*

**Abstract:** According to current data, viral infections, including COVID-19,

are characterized by a cytokine storm with an avalanche-like increase in numerous markers of inflammation against the background of increased apoptosis of T-lymphocytes, therefore it is necessary to stop the inflammatory process as quickly as possible, which reduces the risk of death. To date, it has already been proven that excessive synthesis of pro-inflammatory cytokines reduces a number of micronutrients, including flavonoids, zinc, vitamin C and glycyrrhizic acid, and their adequate intake is important for maintaining immunity in general.

**Keywords:** hyperinflammatory reaction, pharmaceutical composition, micronutrients.

За период 2020-2022 гг. распространение коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, крайне негативно повлияло на здоровье миллионов граждан РФ, создав серьезный вызов системе здравоохранения и глобальной экономической стабильности. Отличительной особенностью SARS-CoV-2 является высокая скорость инфицирования в сочетании с повышенным риском тяжелого течения и летальности, главным образом из-за возникновения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и связанного с ним при превышении резервных возможностей организма стремительного развития цитокинового шторма на фоне значительной выработки иммунными клетками провоспалительных цитокинов – госпитализация и смертность более 40 % [1, 2].

Для COVID-19 характерен цитокиновый шторм с лавинообразным повышением многочисленных маркеров воспаления (СРБ, IL-6, IFN- $\gamma$  и др.) на фоне усиленного апоптоза Т-лимфоцитов, поэтому тактически важным является максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает риск летальных исходов. Сравнительный анализ образцов крови показал, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 очень высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, поэтому ингибирование гипервоспалительной реакции и регуляция иммунных реакций является важной стратегией ослабления цитокинового шторма. На сегодня уже

доказано, что избыточный синтез провоспалительных цитокинов, который стимулирует развитие цитокинового шторма, снижают ряд микронутриентов, в числе которых флавоноиды, цинк, витамин С и глицирризиновая кислота, а их адекватное потребление имеет важное значение для поддержания иммунитета в целом [3-6].

Вышеизложенное обусловило **цель исследования** – научное обоснование состава фармацевтической композиции на основе флавоноидов облепихи, регулирующего гиперовспалительную реакцию при COVID-19. Исследование носит аналитический характер, что требует использования таких общенаучных **методов**, как: тематический поиск, анализ и синтез, категоризация, обобщение и систематизация.

Механизм инфицирования клетки активно изучают во многих лабораториях. В частности, уже известно, что вирус проникает в клетку, связываясь с поверхностными белками-мишенями: ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) и сериновой протеазой 2 (TMPRSS2). Представлены результаты исследований *insilico*, подтверждающие действие многих флавоноидов как потенциальных ингибиторов активности SARS-CoV-2 в отношении как мишеней человека (АПФ2 и TMPRSS2), так и самого вируса (белок M<sup>pro</sup>) – двойной активности. Так кверцетин продемонстрировал высокую энергию связывания с M<sup>pro</sup> и TMPRSS2, кемпферол – с ACE-2, что обусловлено главным образом гидрофобностью ароматических колец и гидрофильностью гидроксильных групп, и свидетельствует о высоком потенциале проникновения и репликации, включая M<sup>pro</sup>, АПФ2 и TMPRSS2 [7].

Активность некоторых флавоноидов была доказана путем ингибирования различных провоспалительных цитокинов. Например, нарингин (цитрусовые) может ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов (COX-2, iNOS, IL-1 $\beta$  и IL-6), индуцированных эндогенной интоксикацией бактериальным липополисахаридом (LPS) *in vitro* и сдерживает цитокиновую реакцию путем ингибирования экспрессии

амфотерина (HMGB1, белок медиатор цитокиновой реакции) в модели ишемического (реперфузионного) повреждения миокарда. Результат молекулярной стыковки показал, что нарингин и гесперетин обладают более сильным потенциалом к связыванию АПФ2, а также нарингин может потенциально предотвращать цитокиновый шторм COVID-19. Предположительно, аналогичный противовоспалительный эффект при цитокиновом шторме присущ и флавоноидному комплексу (рутин, кверцетин, кемпферол и изорамнетин), выделенному из облепихового шрота. Имеются данные о высокой активности экстрактов облепихи против вирусов гриппа А в сравнении с противовирусными средствами [8].

Общеизвестен синергетический эффект флавоноидов и аскорбиновой кислоты (АК), который доказан на примере кверцетин-АК, проявляющих анти-SARS-CoV-2 и иммуномодулирующую активность. Доказано, что глицирризиновая (ГК) и аскорбиновая кислоты (АК) по отдельности обладают мощной фармакологической эффективностью против вирусной пневмонии, а в совместном использовании АК+ГК в терапии SARS-CoV-2 способны оказывать мощное противовирусное и противоинфекционное действие за счет ингибирования проинфекционных медиаторов и активации противоинфекционных путей посредством контроля рецепторов протеинкиназ, и как следствие, снижая продуцирование воспалительных цитокинов. Большим массивом исследований доказано, что цинк препятствует формированию так называемого цитокинового шторма, характерного для COVID-19, снижению системного хронического воспаления и компенсации коморбидных патологий у пациентов с COVID-19 [4, 9].

Вместе с тем, на сегодняшний день не представлены исследования об эффективности их совместного действия и/или реализации потенциальных механизмов подавления гипервоспалительной реакции при цитокиновом шторме. В то время как каждое из этих веществ оказывает доказанное воздействие на разные мишени, а их комбинация позволит составу проявлять эффективность в отношении большего количества мишеней. Поэтому

требуются дополнительные исследования комбинаций флавоноидов-АК-ГК-цинк с анализом реакционной способности составов и биохимических показателей – действие, в первую очередь, на активные центры ферментов, в частности циклооксигеназу – ЦОГ-2, так как ингибирование именно ЦОГ-2 обуславливает противовоспалительное действие, белковые мембраны и т.д.

Таким образом, проведенный авторами аналитический обзор крупнейших научных баз данных и электронных библиотек (*ISI WebofKnowledge, ScienceDirect, GoogleScholar, КиберЛенинка, elibrary.ru* и др.) и анализ собственных результатов [10] свидетельствует о перспективности совместного использования флавоноидов облепихового шрота, ионов цинка, аскорбиновой и глицирризиновой кислот в качестве эффективного состава для регуляции гипервоспалительной реакции при цитокиновом шторме. Поэтому очевидна необходимость дальнейшего исследования составов для получения неогаленовых препаратов, регулирующих гипервоспалительную реакцию при цитокиновом шторме, является одной из актуальных задач эффективной терапии вируса SARS-CoV-2, требующей оперативного решения.

Работа выполнена в рамках гранта губернатора Алтайского края (Соглашение № 8 от 13.04.2022).

#### Список литературы

1. Mahmudpour, M. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation / M. Mahmudpour, J. Roozbeh, M. Keshavarz [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2020.155151. – Текст: электронный // *Cytokine*. – 2020. – Т. 133. – С. 155151. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544563/>
2. Tzotzos, S. J. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey / S. J. Tzotzos, B. Fischer, H. Fischer, M. Zeitlinger. – DOI 10.1186/s13054-020-03240-7. – Текст: электронный // *Critical Care*. – 2020. – Т. 24. – №. 1. – С. 1-4. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/343807409\\_Incidence\\_of\\_ARDS\\_and\\_outcomes\\_in\\_hospitalized\\_patients\\_with\\_COVID-19\\_A\\_global\\_literature\\_survey](https://www.researchgate.net/publication/343807409_Incidence_of_ARDS_and_outcomes_in_hospitalized_patients_with_COVID-19_A_global_literature_survey)

3. Fung, Sin-Yee. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses / Sin-Yee Fung, Kit-San Yuen, Zi-Wei Ye [et al.]. – DOI 10.1080/22221751.2020.1736644. – Текст: электронный // Emerging microbes & infections. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 558-570. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/350150000>.

4. Громова, О. А. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. – DOIorg/10.17116/profmed202023031131. – Текст: электронный // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23(3). – С. 131-139. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2020/3/1230549482020031131>

5. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI10.1016/S0140-6736(20)30183-5. – Текст: электронный // The lancet. – 2020. – Т. 395. – №. 10223. – С. 497-506. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20030395v1.full.pdf+html>

6. Бердиева, З. М. Влияние глицирризиновой кислоты, глабридина и ресвератрола на репликацию SARS-коронавируса / З. М. Бердиева, Ш. А. Касимова. – Текст: электронный // Universum: химия и биология: электрон. научн. журн. – 2021. – Вып. 7(85). – URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/11922>

7. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroder et al. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052. – Текст: электронный // Cell. – 2020. – Т. 181. – №. 2. – С. 271-280. e8. – URL:[https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30229-4.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30229-4.pdf)

8. Alzaabi, M. M. Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19 / M. M. Alzaabi, R. Hamdy, N. S Ashmawy et al. – DOI 10.1007/s11101-021-

09759-z. – Текст: электронный // *Phytochemistry Reviews*. – 2021. – С. 1-22. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054380/>

9. Li, R. Integrative pharmacological mechanism of vitamin C combined with glycyrrhizic acid against COVID-19: findings of bioinformatics analyses / R. Li, K. Wu, X. Liang et al. – DOI 10.1093/bib/bbaa141. – Текст: электронный // *Briefings in bioinformatics*. – 2021. – Т. 22. – №. 2. – С. 1161-1174. – <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa141>.

10. Аверьянова, Е. В. Исследование биологической активности флавоноидов облепихового шрота с применением специфических биотест-систем / Е. В. Аверьянова, М. Н. Школьников, Е.Д. Рожнов и др. – DOI 10.14258/jcprm.2020048859. – Текст: электронный // *Химия растительного сырья*. – 2020. – № 4. – С. 235–241. – URL: <http://journal.asu.ru/cw/article/view/8859/7435>.

## **ИШЕМИЧЕСКОЕ И СТРЕССОРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА**

Потапова М. Н. Котлярова М. Д.

*Кафедра патологической физиологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – д-р мед. наук, профессор Будаев А. В.

**Аннотация:** В данной статье авторы рассматривают причины и механизмы ишемического и стрессорного повреждения миокарда, которые наиболее часто приводят к развитию миокардиальной формы сердечной недостаточности. В настоящее время актуальность проблемы миокардиальной формы сердечной недостаточности для здравоохранения обусловлена, прежде всего, распространённостью патологии и высоким уровнем смертности.

**Ключевые слова:** ишемия, стресс, миокард, факторы повреждения миокарда, механизмы повреждения миокарда.

# ISCHEMIC AND STRESSFUL MYOCARDIAL INJURY

Potapova M. N. Kotlyarova M. D.

*Department of Pathological Physiology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – D.Sc in Medicine, Associate Professor Budaev A.V.

**Abstract:** In this article, the authors consider the factors and mechanisms of development of ischemic and stressful myocardial damage. Even at present, this topic remains relevant, since these causes of myocardial integrity disorders have a detrimental effect on the human condition.

**Keywords:** Ischemia, stress, myocardium, factors of myocardial damage, mechanisms of myocardial damage.

## **Введение**

Ишемическое (от греч. ischo – задерживать, останавливать и haemia – кровь) повреждение миокарда – гипоксическое повреждение миокарда, которое развивается вследствие ограничения притока крови по коронарным сосудам. В большинстве случаев причиной ишемии миокарда является нарушение проходимости коронарных сосудов вследствие атеросклероза. Стрессорное повреждение миокарда развивается при длительном воздействии на организм факторов психоэмоционального напряжения. Это сопровождается длительной активацией симпато-адреналовой системы с увеличением концентрации катехоламинов, избыток которых ведет к повреждению мембран кардиомиоцитов.

Возникающая при ишемическом и стрессорном повреждении миокарда сердечная недостаточность проявляется: снижением скорости сокращения и расслабления сердца, понижением ударного и минутного объемов кровообращения, а также уменьшением капиллярного функционального резерва сердца.

**Цель нашей работы** заключается в том, чтобы детальнее разобраться в

механизмах по соответствующей теме, а также усовершенствовать свои знания, касающиеся стрессорных и ишемических повреждений миокарда.

**Объектами исследования** являются механизмы и факторы повреждения миокарда.

#### **Метод исследования**

Теоретический.

#### **Основная часть**

Ишемическое повреждение миокарда развивается вследствие нарушения проходимости коронарных артерий. Это приводит к нарушению кровоснабжения и функционирования ишемизированных органов – мозга, легких, печени

Основными причинами нарушения проходимости коронарных сосудов являются:

1. Обтурационный механизм – нарушение проходимости, вследствие тромбоза и уменьшения просвета коронарных сосудов.
2. Атеросклеротические бляшки – механизм нарушения проходимости коронарных артерий за счет их обтурации.
3. Эмболия коронарных артерий. Механизм – обтурационный
4. Воспаление коронарных сосудов – артериит. Облитерационный механизм, заключается в уменьшении просвета коронарных сосудов, в результате увеличения толщины их стенок при отеке (коронариите), то есть происходит гипертрофия гладкомышечных клеток сосудов.
5. Ангиоспастический механизм – спазм коронарных сосудов, причинами которого могут служить: возбуждение  $\alpha_1$ -адренорецепторов при условии блокады  $\alpha_2$ -адренорецепторов, увеличение синтеза вазоконстрикторов, таких как: эндотелин-I, ангиотензин-II, тромбоксан-A<sub>2</sub>, серотонин, при понижении количества вазодилататоров: оксида азота, простациклина, эндотелийгиперполяризующего фактора, брадикинина.
6. Компрессионный механизм – это сдавление коронарных сосудов рубцами, опухолью [1].

Основные механизмы ишемического повреждения миокарда:

1. Нарушение процессов энергообеспечения миокарда.

Доставка кислорода к миокарду ухудшается и происходит нарушение синтеза АТФ в митохондриях в связи с уменьшением парциального напряжения кислорода, это приводит к резкому снижению содержания АТФ и креатинфосфата. Жирные кислоты накапливаются, оказывая на миокард детергентное действие. Усиливают разобщение процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования неметаболизированные продукты окисления жирных кислот, вследствие этого происходит еще большее нарушение образования АТФ. Некоторое время (первые 10 минут ишемии) дефицит АТФ компенсируется за счет активации гликолиза. Ингибирование ферментов гликолиза ацидозом ведет к возникновению обратимых и необратимых нарушений в миокарде. Связано это со следующим этапом развития ишемического повреждения:

2. Изменение физико-химического состояния и структур мембран и белков кардиомиоцитов.

Вследствие этого развивается нарушение сократимости миокарда и осмотический лизис (набухание клеток), свободно-радикальный лизис. Также ионы водорода конкурируют с кальцием за места связывания на тропонине, что угнетает сократительную функцию сердечной мышцы.

3. Нарушается электролитный баланс в кардиомиоцитах.

В клетках миокарда накапливаются ионы натрия, которые приводят к осмотическому лизису, о котором говорилось выше. Также накапливаются ионы кальция, это ведет к повреждению электрофизиологических параметров и приводит к свободно-радикальному лизису.

4. Активируется свободно-радикальный лизис-перекисное окисление липидов и фосфолипазы, происходит повреждение митохондрий и цитоплазматической мембраны, то есть возникают ноотропные повреждения миокарда – фрагментативный лизис кардиомиоцитов.

5. Вследствие накопления лактата развивается метаболический ацидоз,

который активирует лизосомальные гидролазы, повреждающие клетки миокарда [2].

Стресс – это совокупность адаптивных реакций, направленных на приспособление и сохранение стабильности организма, и возникающих вследствие воздействия на него неблагоприятных факторов психоэмоционального напряжения (стрессоры). Стресс имеет определенные стадии: тревоги, сопротивления или устойчивости, и истощения.

Под действием стрессоров резко повышается активация симпатoadренальной системы, а в следствии этого увеличивается концентрация катехоламинов, которые очень пагубно действуют на сердце, в том числе, приводят к повреждению миокарда.

К механизмам стрессорного повреждения миокарда относятся:

1. Липидная триада. Она состоит из следующих компонентов: активация липаз, активация ПОЛ, детергентное действие жирных кислот. Активация липидной триады происходит под действием катехоламинов, что приводит к патогенной реализации ее элементов в мембране кардиомиоцитов вокруг ионных насосов и каналов. В результате, высока вероятность развития аритмии и фибрилляции миокарда.

2. Значительное увеличение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазме под действием катехоламинов. Это приводит к повреждению структур внутриклеточного матрикса кардиомиоцитов (миофибрилл и митохондрий). Вследствие этого формируется микронекроз, а затем и кардиосклероз. Данное повреждение носит диффузный характер.

3. Нарушение риологических свойств крови с образованием тромбов и повреждения коронарного кровотока под действием катехоламинов. Под действием стессоров резко повышается активация симпатoadренальной системы, а в следствии этого увеличивается концентрация катехоламинов, которые очень пагубно действуют на сердце, в том числе, приводят к повреждению миокарда.

## **Заключение**

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной инвалидизации и смертности населения. Эмоциональный стресс – это один из главных этиологических факторов в появлении болезней сердца. Актуальность проблемы стресса не уменьшается, а становится более острой из-за постоянного роста социальных, экологических, бытовых и других изменений жизни. В том числе, из-за существенного увеличения интенсивности труда у людей различных профессий. Главную роль в патогенезе стрессорного повреждения сердечной мышцы играет повышение уровня катехоламинов, это, в свою очередь, приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, гипоксии, образованию активных форм кислорода и повышению процессов перекисного окисления липидов.

### **Список литературы**

1. Латфуллин, И. А. «Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение» 2-е изд., оп. и перераб. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017. – 426 с.
2. Патологическая физиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЗАМЕДЛЕНИЮ ПРОЦЕССОВ СТАРЕНИЯ**

Пучков Л. С., Барешова С. Е., Купцов А. Ю.

*Кафедра фармакологии*

*Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Проведен анализ литературы, касающейся препаратов,

замедляющих старение. Представлены основные группы препаратов, оказывающих влияние на процессы старения организма. Рассмотрены механизмы действия геропротекторов и сенолитиков. Приведены основные виды лекарственных средств, традиционно используемых в качестве замедлителей старения. Представлены новые препараты для борьбы со старением.

**Ключевые слова:** старение, геропротекторы, сенолитики, антиоксиданты, продолжительность жизни, патология.

## **PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO SLOWING DOWN THE AGING PROCESS**

Puchkov L. S., Bareshova S. E., Kuptsov A. U.

*Department of pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Supervisor – MD, PhD, Associate Professor Halahin V. V.

**Abstract:** An analysis of the literature concerning drugs that slow down aging has been carried out. The main groups of drugs that influence the aging processes of the body are presented. The mechanisms of action of geroprotectors and senolytics are considered. The main types of medicines traditionally used as aging retarders are given. New drugs to combat aging are presented.

**Keywords:** aging, geroprotectors, senolytics, antioxidants, lifespan, pathology.

### **Введение**

Старение – сложный биологический процесс, который включает целый комплекс изменений, таких как, например, нарушение клеточных гомеостатических механизмов, накопление молекулярных повреждений.

Возрастные изменения приводят к ухудшению функций организма и делают его более подверженным болезням, поэтому с незапамятных времен

человечество ведет поиск средств от старения [1].

Есть большое количество теорий о том, почему происходит старение. Некоторые считают, что это запрограммированный развитием процесс. Но находятся и те, кто с этим не согласен, и до сих пор единой теории нет. В прошлом, старение связывали с молекулярным сшиванием, повреждениями, вызванными свободными радикалами и укорочением теломер. Сейчас же большое признание получает теория, которая охватывает гены [2].

На ряду, с такими методами замедления старения как применение косметических средств, эстетической хирургии, здорового образа жизни, диет, разрабатываются лекарственные препараты, замедляющие старение.

Существует две группы препаратов, препятствующих старению: геропротекторы и сенолитики.

Геропротекторы – это препараты, от применения которых ожидается предотвращение, замедление или даже обращение вспять процессов старения организма и как следствие увеличение продолжительности жизни. К ним относятся антиоксиданты, нейротропные и др. вещества. По механизму действия все антиоксиданты (ингибиторы радикально-цепного окисления) разделяются на обрывающие цепи по реакции с пероксильными радикалами и разрушающие гидропероксиды, без образования свободных радикалов.

Так, например, витамины А, Е, С участвуют в реакциях обрыва цепей с пероксильными радикалами, превращаясь в малоактивные радикалы, также участвующие в обрыве цепей, что приводит к замедлению процесса окисления. Ферменты в отличие от витаминов реагируют с гидропероксидами, превращая их в стабильные продукты [3].

Сенолитики – новая группа препаратов, избирательного действия на старые клетки.

Иммунная система в старости не справляется с уничтожением старых клеток, в которых процесс апоптоза не произошёл, клетки при этом не делятся, но и не погибают, выделяя вещества, вызывающие воспалительные реакции. Для восстановления нормального протекания данного процесса и

уничтожения стареющих клеток, назначают сенолитики.

**Целью настоящей работы** является обзор как хорошо известных препаратов, замедляющих старение, так и находящихся на стадии разработки или тестирования.

### **Результаты и обсуждение**

Антиоксиданты как геропротекторные препараты стали использовать на основе свободнорадикальной теории старения, которая объясняет механизм старения и патологические процессы, связанные с ним.

Накоплен многочисленный опыт применения антиоксидантов.

Добавление в рацион синтетических антиоксидантов увеличивает продолжительность жизни дрозофилам, мышам и крысам.

2-Меркаптоэтанол и гидрохлорид цистеина увеличивали продолжительность жизни мышей, но действие препаратов было непостоянным. 2-Меркаптоэтанол в опыте на мышах увеличил их продолжительность жизни на 26 %, но при этом увеличился риск развития опухолей. Также исследовался препарат гидрохлорид гидроксилamina, который снижал риск спонтанных опухолей у этих же мышей, но воздействия на продолжительность жизни установлено не было.

Добавление антиоксиданта этоксилина в питание мышам увеличивало продолжительность их жизни. А эпигид, в свою очередь, не оказал никаких действий на скорость развитие опухолей и ПЖ (продолжительность жизни). Существует предположение, что влияние эпигида на образование опухолей вызвано его антигонадотропным действием. Добавление в рацион витамина Е увеличивало продолжительность жизни самцов крыс на 50 %. Коэнзим Q10, как геропротектор, повысил выживаемость облученных мышей, фенилбутилнитрон увеличивал продолжительность жизни всех мышей [4]. Витамин С является антиоксидантом в гидрофильной среде. Этот витамин поддерживает третичную структуру коллагена и нормализует соотношение коллагена и эластина в соединительной ткани, также витамин С влияет на синтезирование холестерина, увеличивает усвояемость железа. В опытах in

in vitro на фибробластах кожи была доказана необходимость витамина С, без него изменяется метаболизм коллагена, нарушается тонус и упругость кожи. Эффект зафиксирован в исследованиях, где при добавлении этого витамина снижалась глубина морщин, увеличилось содержания коллагена в коже и замедлился процесс старения кожи.

Витамин А также проявляет антиоксидантные свойства, влияет на все обменные процессы организма: укрепляет клетки эпителия, способствует образованию новых клеток, повышает иммунитет, поддерживает прочность зубов и костей.

При упоминании нейротропных средствах, следует сказать, что чем старше человек, тем уровень и объем катехоламинов в головном мозге, в частности в гипоталамусе, снижается, также происходят изменения их соотношения с другими биогенными аминами, например с серотонином, что является главным возрастным изменением в нейроэндокринной системе. В следствии экспериментов было доказано, что снижение количества катехоламинов при помощи фармакологических препаратов приводит к уменьшению ПЖ и повышению риска развития новообразований, а приём нейростимулятора пентилентетразола снизило изменения в головном мозге, наступающие в следствии старения [5].

Добавление примерно 500 мг/кг ДОФА увеличивает продолжение репродуктивного периода и среднюю ПЖ у крыс [6].

Ресвератрол – природный фитоалексин, выделяется некоторыми растениями защитная реакция против паразитов или повреждениях. В винограде содержится достаточно большое количество данного вещества [7]. В ходе ряда исследований было выявлено, что ресвератрол действует косвенно и не является прямым активатором экспрессии [8]. Продуктами экспрессии генов семейства SIR являются белки сиртуины. У млекопитающих есть 7 сиртуинов (SIR1-SIR7) [9]. Функция сиртуинов проявляется путём де- и ацетилирования белков. Также исследователи из США сообщили, что препарат противодействует нежелательному эффекту диеты с большой

концентрацией липидов в организме мышей. Из двух групп мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров, первая не получала добавку в виде ресвератрола и риск смерти был на 31% больше, чем у второй группы, которая его получала [10]. Добавление ресвератрола в рацион к старым мышам способствует восстановлению ацетилхолинзависимой регуляции, и происходит нормализация взаимодействия нейронов с капиллярами головного мозга. Данный эффект связан со снижением маркеров окислительного стресса [11]. Антиоксидантное свойство ресвератрола во много раз превосходит потенциалы витаминов Е и С.

Как показывают исследования, геропротекторы имеют неоднозначный эффект, как омолаживающие средства.

Существует ряд экспериментальных препаратов, имеющих сенолитический эффект. Они, в отличие от геропротекторов, действуют избирательно на стареющие клетки и не повышают риск развития опухолей.

Навитоклакс инициирует апоптоз, при добавлении его в рацион мышей, было замечено уменьшение стареющих стволовых клеток костного мозга и мышц, вследствие чего замедлялся процесс старения [12]. Также проводились исследования мыши с моделью болезни Альцгеймера. Было выяснено, что очищение мозга от стареющих клеток, навитоклаксом, предотвращает накопление амилоидных бляшек, следовательно, и возникновение данного заболевания. Минус этого средства, заключается в его сильном токсическом действии, что не позволяет использовать его для лечения.

Пайперлонгумин – вещество, выделенное из острого длинного перца, способное остановить выработку энзима, который индуцирует апоптоз старых фибробластов [13]. После попадания в тело, данное вещество трансформируется в активный агент, который прекращает работу гена GSTP1, связанного с выработкой энзима в опухолях.

Дозатиниб – сенолитик, созданный в лабораторных условиях, оказывает противоопухолевый эффект направленного действия.

Объединение кверцетина (природного сенолитика, содержащегося во

фруктах и овощах) и дазатиниба увеличило у мышей ПЖ примерно на 35% и снизило количество заболеваний, путём удаления стареющих клеток.

Фисетин – растительный полифенол, флавоноид, содержащийся во многих фруктах и овощах (в клубнике, яблоках, луке, огурцах и др.), проявляет свои сенолитические свойства у диких мышей и крыс, увеличивая их продолжительность жизни, по средствам снижения количества стареющих клеток в тканях и устранения возрастных патологий.

25-Гидроксихолестерол уничтожает изнашивающиеся клетки, действуя на ген CRYAB, который активируется при процессе старения организма.

Несмотря на все положительные эффекты сенолитиков, они остаются довольно новыми средствами, побочные действия которых ещё предстоит проверить. Однако уже есть некоторый список препаратов данной группы, доказавших свою эффективность.

### **Выводы**

Терапия старения – целый комплекс мероприятий, направленный на замедление или предотвращение целого ряда процессов, протекающих в организме. С целью замедления старения, на данный момент, применяется новая группа препаратов – сенолитики, включающая как синтетические соединения, так и вещества природного происхождения. В настоящее время интенсивно ведутся поиски всё более эффективных средств борьбы со старостью.

### **Список литературы**

1. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции [Электронный ресурс] / Е. Н. Прошкина [и др.] // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, № 6. – С. 883-921. – Режим доступа: <https://doi.org/10.31857/s0026898420060099>.
2. A synopsis on aging – Theories, mechanisms and future prospects [Electronic resource] / J. P. da Costa [et al.] // Ageing Research Reviews. – 2016. – Vol. 29. – P. 91. – Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>.
3. Vitamins as Possible Cancer Biomarkers: Significance and Limitations

[Electronic resource] / S. Venturelli [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 3914. – Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13113914>.

4. Lagoumtzi, S. M. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases [Electronic resource] / S. M. Lagoumtzi, N. Chondrogianni // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2021. – Vol. 171. – P. 181. – Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003>.

5. Tumor progression: the neuronal input [Electronic resource] / M. Arese [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 89. – Available from: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.01.01>.

6. Наконечная, С. А. Характер нейромедиаторного ответа в организме животных на воздействие ксенобиотиков бытового назначения / С. А. Наконечная // *Характер нейромедиаторного ответа в организме животных на воздействие ксенобиотиков бытового назначения*. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 230.

7. Baek, S. J. Growth differentiation factor 15 (GDF15): A survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases / S. J. Baek, T. Eling // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 198. – P. 53.

8. Биохимия и физиология питания / В. А. Шипелин [и др.] // *Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на физиологические, биохимические и морфологические показатели крыс в норме и с алиментарным ожирением*. – 2021. – Т. 90, № 1. – С. 27.

9. Экспрессия генов в печени крыс, получавших с рационом комплекс ресвератрола и L-карнитина, в норме и при ожирении / Н. В. Трусов [и др.] // *Биохимия и физиология питания*. – 2021. – Т. 90, № 5. – С. 33.

10. Противовозрастная саплементация системой фамвیتالъ: влияние на процессы старения и здоровья / О. А. Громова [и др.] // *Медицинский совет*. – 2018. – Т. 14. – С. 148.

11. Clinical Review: Navitoclax as a Pro-Apoptotic and Anti-Fibrotic Agent [Electronic resource] / N. N. Mohamad Anuar [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*.

– 2020. – Vol. 11. – Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.564108>.

12. Clinical Review: Navitoclax as a Pro-Apoptotic and Anti-Fibrotic Agent [Electronic resource] / N. N. Mohamad Anuar [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.564108>.

13. Allaman-Pillet, N. Piperlongumine promotes death of retinoblastoma cancer cells [Electronic resource] / N. Allaman-Pillet, D. F. Schorderet // *Oncotarget*. – 2021. – Vol. 12, № 9. – P. 907-916. – Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27947>.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ *EUPATORIUM CANNABINUM L.*

Рохмистрова Н. С.<sup>1</sup>, Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Кульпин П. В.<sup>2</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>,  
Жалсрай А.<sup>3</sup>, Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>,  
Хромова Н. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный  
университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

<sup>2</sup>НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Россия, г. Томск

<sup>3</sup>Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,  
г. Улаанбаатор

**Аннотация:** Исследование влияния на развитие острого воспаления показала выраженное уменьшение флогогенного действия формалина под воздействием экстракта травы *E. cannabinum L.* сравнимое с диклофенаком натрия, что говорит о наличии высокой противовоспалительной активности.

**Ключевые слова:** экстракт травы *E. cannabinum L.*, противовоспалительное действие.

## STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF *EUPATORIUM CANNABINUM L.*

Rokhmistrova N. S.<sup>1</sup>, Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Kulpin P. V.<sup>2</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>,  
Zhalsrai A.<sup>3</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>,  
Khromova N. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

**Abstract:** The study of the effect on the development of acute inflammation showed a pronounced decrease in the phlogogenic effect of formalin under the influence of the extract of the herb *E. cannabinum* L., comparable with diclofenac sodium, which indicates the presence of high anti-inflammatory activity.

**Keywords:** extract of the herb *E. cannabinum* L, anti-inflammatory effect.

## **Введение**

Создание новых противовоспалительных препаратов, обладающих малой токсичностью и возможностью длительного использования без опасности развития побочных явлений и отрицательных последствий, в настоящее время является крайне актуальным и позволит применять их не только для лечения, но и профилактики широкого круга заболеваний, в основе которых лежит воспалительный процесс [2].

Особый интерес представляют лекарственные средства, полученные из растений, биологически активные вещества, которых обладают высоким противовоспалительным действиями и низкой токсичностью [4].

Одним из наиболее интересных растений является *Eupatorium cannabinum* L., (сем. *Asteraceae*), что обусловлено широким лечебным действием его экстрактов. В народной медицине *Eupatorium cannabinum* L. используется как противовоспалительное, антибактериальное, противовирусное средство. Фармакологические свойства *Eupatorium cannabinum* L. обусловлены довольно большим количеством биологически

активных веществ: алкалоиды, флавоноиды, кумарины, эфирные масла, органические кислоты и др. [1].

### **Объекты и методы исследования**

В качестве объектов исследования был выбран водно-спиртовой экстракт травы *E. cannabinum* L. Фармакологическая активность оценивалась в условиях методики «формалиновое воспаление» [3, 5]. Исследование проводили на мышах линии Balb/C. Объект исследования вводили 1 раз в сутки внутривентрально в дозе 200 мг/кг массы тела животного, предварительно растворив в достаточном количестве воды очищенной. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг (препарат сравнения). Контрольная группа получала эквивалентное количество воды очищенной. Острый формалиновый отек вызывали субплантарным введением (под подошвенный апоневроз) в заднюю правую лапу мыши 0,2 мл 2 % водного раствора формалина. Выраженность отека оценивали в процентах прироста отека по формуле 1:

$$\% \text{ прироста отека} = \frac{\text{масса больной конечности} - \text{масса здоровой конечности}}{\text{масса здоровой конечности}} \times 100\% \quad (1)$$

Противовоспалительную активность исследуемых образцов выражали в процентах угнетения отека по формуле 2:

$$\% \text{ угнетения отека} = \frac{\% \text{ прироста массы конечности (контроль)} - \% \text{ прироста массы конечности (опыт)}}{\% \text{ прироста массы конечности (контроль)}} \times 100\% \quad (2)$$

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ фирмы «Statsoft».

### **Результаты и их обсуждение**

Анализ влияния экстракта травы *E. cannabinum* L. на развитие острого воспаления показал достоверное выраженное уменьшение флогогенного действия формалина, по сравнению с интактным контролем, что говорит о наличии высокой противовоспалительной активности (табл. 1).

**Влияние экстрактов на формирование острого формалинового отека конечности**

| Группа животных      | Доза, мг/кг | Число животных | Средний прирост массы конечности, % | Угнетение отека, % |
|----------------------|-------------|----------------|-------------------------------------|--------------------|
| Интактный контроль   | –           | 10             | 45,04 ± 4,45                        | –                  |
| Диклофенак натрия    | 10          | 10             | 35,04 ± 3,7*                        | 22,2               |
| <i>E. cannabinum</i> | 200         | 10             | 31,5 ± 2,5*                         | 30,1               |

\* Достоверность по отношению к интактному контролю  $P_t \leq 0,05$

Экстракт травы *E. cannabinum* L. показал противовоспалительную активность, сравнимую с действием диклофенака натрия. В данной группе животных отмечалось достоверное снижение развития отека по сравнению с контрольной группой животных, но не наблюдалось достоверных отклонений от группы препарата сравнения.

### Выводы

Таким образом, оценка влияния исследуемого образца на развитие острого воспаления показала выраженное уменьшение флогогенного действия формалина под воздействием экстракта травы *E. cannabinum* L. сравнимое с диклофенаком натрия, что говорит о наличии высокой противовоспалительной активности.

### Список литературы

1. Браилко В. А. Посконник коноплевидный – *Eupatorium cannabinum* L. // В книге: Растения Крыма: Прелестные соседи Сер. «Природная кладовая Крыма». Симферополь. – 2016. – С. 69-71.
2. Гудивок, Я. Особенности фармакологического действия нестероидных противовоспалительных средств: перспективы и проблемы их применения / Я. Гудивок // Наука в олимпийском спорте. – 2006. – № 2. – С. 40-42.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общей редакцией чл.-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, – 2005. – 832

с.

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

5. Ms. Namara C. R., Mandel-Brehm J., Bautista D.M. et al. TRPA1 mediates formalin-induced pain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – 104(33). – P. 13525-13530.

## **ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИИ ПРИАРАЛЬЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ**

Сапаева Ш. А.<sup>1</sup>, Бакберганов П. М.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой*

*<sup>2</sup>студент 2 курса лечебного факультета*

*Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Республика*

*Узбекистан, г. Ургенч*

## **THE IMHACT OF THE ECOLOGY OF THE ARAL SEA REGION ON THE HEALTH OF POPULATION OF THE KHOREZM REGION**

Sapaeva Sh. A.<sup>1</sup>, Bakberganov P. M.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>candidate of medical sciences, associate professor, head of department*

*<sup>2</sup>nd year student of the Faculty of Medicine*

*Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan,*

*Urgench*

Все мы из истории знаем, что Аральское море было четвертым по величине озером в мире, славилось богатыми природными запасами, а зона Приаралья считалась процветающей и биологически богатой природной средой. Уникальная замкнутость и разнообразие Арала не оставляли никого равнодушным. И неудивительно, что озеро получило такое название [1]. Ведь

слово «Арал» в переводе с тюркского языка означает «остров». Наверное, наши предки считали Арал спасительным островом жизни и благополучия среди пустынных горячих песков Каракумов. Аральское море возникло в Туранской низменности 35000 лет тому назад. Аральским это море впервые назвал в своих трудах арабский географ, ученый Ибн-Руста (920 г). Аральское море является бессточным морем, не имеющим выхода к мировому океану [2]. Оно находится в Каракалпакстане, автономной области Узбекистана, на юге. Название примерно переводится как «Море Островов», поскольку у него есть более, чем 300 островов. В историческом прошлом естественные многолетние колебания уровня моря, связанные с климатическими изменениями в его бассейне, оценивались амплитудой 1,5-2 метра [3]. Объем воды изменялся на 100-150 куб. км, а площадь водной поверхности – на 4 тыс. кв. км. В 1918 году правительство решило, что две реки, которые несли свои воды в Аральское море, Амударья на юге и Сырдарья на северо-востоке, будут отклонены, чтобы попытаться оросить пустыню, где собирались выращивать рис, дыни, хлебные злаки, и хлопок [4]. Это было частью советского плана относительно выращивания хлопка, или «белого золота», который должен был стать главным экспортным продуктом страны [5]. Каналы начали создавать в крупном масштабе в 1940-х годах. Многие из оросительных каналов были плохо построены, позволяя воде просочиться или испариться; из Канала Каракум, наибольшего в Средней Азии, около 30-75 % воды пропало впустую. К 1960 году от 20 до 60 кубических километров воды каждый год уходило в песок. Большая часть водоснабжения моря была разрушена и в 1960-х годах. Аральское море начало сжиматься. До 1960 г. его площадь равнялась 66,1 тыс. кв. км. Преобладающие глубины 10-15 м, наибольшая – 54,5 м. С 1961 до 1970 годов уровень Аральского моря падал в среднем на 20 см в год. В 1970-х годах средняя норма почти утроилась – 50-60 см ежегодно; к 1980-м годам уровень продолжал понижаться: 80-90 см каждый год. В результате развития монокультурного орошаемого земледелия в регионе на фоне ухудшения качества земель, роста объема безвозвратного водопотребления и ряда

маловодных засушливых лет, приток воды из рек Амударьи и Сырдарьи в Аральское море в начале 80-х годов практически прекратился. К 1990 г. площадь составила 36,5 тыс. кв. км (в том числе так называемое).

Большое море (33,5 тыс. кв. км). Уже к 1995 году море потеряло три четверти водного объема, а площадь поверхности сократилась более чем наполовину. К 2004 году море сжалось до 25 % от его первоначальной поверхностной площади, и почти пятикратное увеличение солености убило большинство свойственных ему растений и животных. Ныне обнажилось и подверглось опустыниванию свыше 33 тысяч квадратных километров морского дна. Береговая линия отступила на 100-150 километров. Соленость воды возросла в 2,5 раза. Усыхание Аральского моря в больших масштабах вызвало ослабление его отепляющего воздействия на окружающую территорию зимой и охлаждающего летом, повысилась засушливость и обострилась континентальность климата. Засоленная песчаная пыль ежегодно отбирает в приморской зоне до 15 тыс. га пастбищ. Более чем на 50 % сократилось количество видов, обитающих здесь млекопитающих и птиц. Воздействие указанных факторов экологического кризиса на фоне отставания в социально-экономическом развитии региона привели к ухудшению здоровья населения Приаралья. Таким образом, в связи с усыханием Аральского моря в Приаралье сформировался сложный комплекс экологических проблем, имеющих по происхождению и уровню последствий для ведения хозяйства и здоровья населения глобальный характер. Сейчас сложилась крайне тяжелая экологическая обстановка во всей зоне Приаралья (площадь Приаралья 47,2 тыс. кв. км). Здесь утрачено качество водных и земельных ресурсов, нарушены состав и устойчивость экосистем снижена экологическая ценность окружающей среды, ее продукционные свойства и возможности само воспроизводства, резко возросла токсичность среды, в связи с чем утрачена медико-гигиеническая стабильность среды обитания многонационального населения. Исчезли заливы. Около 300 дней в году по региону гуляют песчаные солевые бури. С высохшего дна ежегодно поднимаются в атмосферу

75 млн. тонн песка и пыли, а на 1 га сельхозземель в Приаралье выпадает 520 кг солей, наносящих огромный урон возделываемым культурам. Пустыня Аралкум уже поглотила 2 млн. гектаров пахотных земель и привела к деградации пастбища, тугайные леса и другую растительность. Усыхание моря продолжается, а это значит, что из-под воды освободятся еще более засоленные почвогрунты и тогда воздух

Приаралья будет еще более насыщен ядовитой солью и пылью. Если учесть, что атмосферная пыль может осаждаться и накапливаться в основном на влажных участках, то здесь не исключаются из этого процесса также и горы, где берут начало среднеазиатские реки и воду из которых мы пьем. Аральская соль и пыль, понимаясь высоко в воздух, перемешивается с облаками и уносится на большие расстояния и там выпадает в виде соленых осадков. Последствия Аральской катастрофы уже давно вышли за рамки региона. С высохшей акватории моря ежегодно, как из кратера вулкана, разносятся свыше 100 тысяч тонн соли и тонкодисперсной пыли с примесями различных химикатов и ядов, пагубно влияя на все живое. Эффект загрязнения усиливается тем, что Арал расположен на пути мощного струйного течения воздуха с запада на восток, способствующего выносу аэрозолей в высокие слои атмосферы. Следы солевых потоков прослеживаются по всей Европе и даже в Северном Ледовитом океане.

Анализ динамики обмельчания Арала и опустынивания прилегающих регионов приводит к печальному прогнозу полного исчезновения моря. Как результат – образуется новая пустыня Арал-кум, которая станет продолжением пустынь Каракумы и Кызылкумы. Все большее количество соли и различных высокотоксичных ядов будет в течение многих десятилетий разноситься по всему Земному шару, отравляя воздух и разрушая озоновый слой планеты. Исчезновение Арала грозит также резким изменением климатических условий, прилегающих к нему территорий и всего региона в целом. Здесь уже сейчас заметно сильное ужесточение и без того резко континентального климата. Лето в Приаралье стало более сухим и коротким,

а зима более холодной и длинной. Первым в такой ситуации страдает население Приаралья. Но не только нужда в воде обрушилась на 35-миллионный регион. Сегодня он страдает от различных эпидемий и болезней. Арал всегда был одним из богатейших поставщиков морепродуктов. Теперь же уровень солености воды настолько велик, что большинство видов рыб погибло. Происходит угасание рыболовной и перерабатывающей промышленности. Ранее с целью повышения урожаев в почву вносилось огромное количество удобрений. Как следствие – тростник, рис, пшеница, произрастающие в Приаралье, содержат высокий уровень различных канцерогенов. Регион имеет самые высокие показатели детской смертности в СНГ (75 на 1 000 родившихся детей), высок уровень материнской смертности. Широко распространены такие заболевания, как туберкулез, бронхиальная астма, профессиональные заболевания, тиф, анемия, паратиф, гепатит, рак. Прогрессируют болезни почек и печени. Безусловно, неправильное распределение водных ресурсов, питающих Арал привело к гибели Арала. Реки Амударья и Сырдарья, впадающие в Аральское море, ранее являлись основными артериями, питающими водоем. Как известно, обе реки берут свое начало в горах и проходят через территории Таджикистана. С 60-х годов основная часть водных ресурсов этих рек стала уходить на орошение сельхозугодий и водоснабжение Центрально-Азиатского региона. Как результат, русла впадающих рек зачастую просто не доходят до умирающего моря, теряясь в песках. При этом только 50-60 % забранной воды доходит до орошаемых полей. Кроме того, из-за неправильного и неэкономичного распределения воды Амударьи и Сырдарьи где-то происходит заболачивание целых районов орошаемых земель, что делает их непригодными, а где-то, наоборот, создается нехватка воды. Из 50-60 млн. гектаров земель, пригодных для земледелия, орошается только около 10 млн. гектаров. Государствами Центральной Азии и международным сообществом принимаются меры по решению проблем Приаралья. Однако они, к сожалению, большей частью направлены не на борьбу с первопричиной экологической катастрофы, а

продиктованы в первую очередь стремлением ликвидировать ее последствия. Печально то, что сегодня мировой капитал заботит не столько судьба самого Аральского моря, сколько природные запасы региона. Прогнозные запасы газа здесь составляют 100 млрд. кубометров, а нефти 1-1,5 млрд. тонн. В бассейне Арала уже ведется поиск нефти и газа японской корпорацией JNOC и британо-голландской компанией Shell. В привлечении мировых инвестиций видят спасение региона и многие местные чиновники. Однако вряд ли это решит проблему Аральского моря. Разработка месторождений только ухудшит экологическую ситуацию в регионе. Еще 23-24 июня 1994 года в Париже на встрече по Программе развития бассейна Аральского моря, организованной Всемирным банком, ПРООН и ЮНЭП, с участием представителей государств Центральной Азии, делегаций правительств, агентств и неправительственных организаций стран-доноров, поддержана, разработанная государствами Центральной Азии. Программа конкретных действий по улучшению экологической обстановки в Приаралье на ближайшие 3-5 лет.

В 1995 г. правительства республик Центральной Азии, специалисты и научная общественность региона, международные организации приняли в г. Нукусе Декларацию государств Центральной Азии и международных организаций по проблемам устойчивого развития бассейна Аральского моря. Аральское море высыхало в течение 50 лет. В 1987 году продолжающееся сжатие раскололо озеро на две отдельных массы воды, Северное Аральское море и Южное Аральское море. Был вырыт искусственный канал, чтобы соединить их, но связь прекратилась к 1999 году, поскольку два моря продолжали сжиматься. В 2003 году Южное Аральское море далее разделилось на восточный и западный бассейны. Теперь это уже три водоёма, удалённых друг от друга на десятки километров. После провозглашения суверенитета Узбекистан разрабатывает множество проектов по возрождению Аральского моря и по спасению южной части Аральского моря.

#### Список литературы

1. Декларация по проблемам устойчивого развития бассейна Аральского

моря. Нукус. 1995. – С. 49.

2. Программа конкретных действий по улучшению экологической обстановки в Приаралье. 1994., 23-24 июня. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан.

3. Аширбеков, У. А., Зонн, И. И. Арал. История исчезающего моря. Душанбе. 2003. – С. 67.

4. Узбекистан на пути решения проблем Аральского кризиса. Ташкент. 2014. – С. 27.

5. Гланц, М. Х. Аральское море, последствия. 2014. – М. – С. 58;

## **ИНЪЕКЦИИ КИСЛОРОДА ДЛЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ**

Сапрыкина Е. Д., Коженкова В. С.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** В статье рассматривается инновационный метод по борьбе с гипоксемией – инъекции кислорода. Приводятся примеры иных методов оксигенотерапии, используемых в данное время в медицине. Описывается механизм изготовления кислородных инъекций и условия их применения.

**Ключевые слова:** медицина, кислород, оксигенотерапия, инъекции кислорода.

## **OXYGEN INJECTIONS TO SAVE LIVES**

Saprykina E. D., Kozhenkova V. S.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

Scientific Supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Khalakhin V. V.

**Abstract:** The article discusses an innovative method to combat hypoxemia – oxygen injection. Examples of other methods of oxygen therapy currently used in medicine are given. The mechanism of making oxygen injections and the conditions of their use are described.

**Keywords:** medicine, oxygen, oxygen therapy, oxygen injections.

Оксигенотерапия является необходимым медицинским методом лечения кислородной недостаточности. Но, несмотря на высокое технологическое развитие в сфере здравоохранения, методов эффективной оксигенотерапии, применение которых возможно в медицине катастроф, а также при сильных повреждениях легочной ткани мало.

С целью решения данной проблемы ученые Бостонской детской больницы разработали инъекции кислорода.

Инъекционные формы кислорода – это инновационный метод, основанный на введении раствора, содержащего молекулярный кислород, в кровотоки.

**Цель исследования** – собрать и проанализировать материалы об использовании оксигенотерапии в современной медицине; рассмотреть метод кислородных инъекций, как инновационную разработку для предотвращения гипоксемии и тканевой гипоксии.

#### **Материалы и методы исследования**

В ходе работы были собраны и проанализированы научные статьи, посвященные кислородной терапии. Были изучены новые разработки в данной области медицины, а также ситуации, в которых возможно применение данных разработок. Для достижения цели использовались общенаучные методы исследования.

#### **Результаты и их обсуждения**

Оксигенотерапия или кислородная терапия – метод лечения заболеваний с применением кислорода. Главная цель этой терапии заключается в предотвращении гипоксемии и тканевой гипоксии.

Оксигенотерапия может осуществляться как при естественном дыхании, так и при искусственной вентиляции легких. В свою очередь кислородную терапию можно осуществлять в домашних условиях, в условиях лечебного учреждения и при ЧС.

В домашних условиях используются кислородные концентраторы (кислородные баллоны и подушки). Они являются малоэффективными, так как нуждаются в постоянных заправках кислородом и позволяют обеспечить кислородную терапию лишь до 24 часов в сутки до 4-5 литров в минуту. Если рассматривать аэрозольные кислородные баллончики, то они вообще не поддаются заправке и используются лишь для обеспечения кратковременным снабжением кислородом.

В лечебных учреждениях подача кислорода осуществляется централизованно, то есть в каждой больнице есть хранилище кислорода в сжатой и жидкой форме, откуда выполнена разводка кислорода по палатам. Оксигенотерапия чаще всего производится путем ингаляции через носовые катетеры (канюли, которые вводят через носовую полость в носоглотку). Также используют иные способы обеспечения организма кислородом:

- кислородные маски (аппарат, обеспечивающий перенос кислорода в дыхательные пути из резервуара хранения);
- трахеостомические и интубационные трубки (применяются для трахеостомии и интубации трахеи соответственно);
- кислородные тенты- палатки (навес, который одеваю на голову, плечи или всё тело пациента, дабы обеспечить снабжение кислородом на более высоком уровне);
- куветы (аппарат, в котором автоматически поддается кислород и поддерживается оптимальная температура для стабилизации состояние новорождённого).

В условия чрезвычайной ситуации необходимо как можно быстрее обеспечить организм кислородом. В случаях попадания в воздухоносные пути инородных предметов (обтурация), при тяжёлых аллергических реакциях, при

ложном или истинном крупях, или дифтерии необходима срочная трахеостомия.

Трахеостомия – хирургическая операция, в ходе которой происходит образование временного или стойкого сообщения полости трахеи с окружающей средой (стома, свищ). Осуществляется путем введения в трахею канюли (трубки). В условиях катастрофы данный метод является безусловно быстрым и эффективным, но может понести за собой множество осложнений. Например, при проведении разреза не по шейной линии можно повредить вены или даже артерии шеи, что может привести в воздушной эмболии шейных вен. Или же если проведён недостаточный гемостаз пред вскрытием трахеи, то возможно затекание крови в бронхи, что может привести к асфиксии. Также не стоит забывать, что речь идёт об условиях чрезвычайной ситуации, где может и не быть стерильных инструментов, что может привести к сепсису. Дабы избежать таких ситуаций мы предлагаем альтернативный вариант.

Медики Бостонского университета разработали эффективный способ срочного обеспечения кислородом человека – инъекции кислорода. В организм человека будет вводиться раствор, в основе которого лежат частицы жира, содержащих в себе молекулы кислорода. Последние в свою очередь будут высвобождаться при контакте жира с эритроцитами в крови и напрямую насыщать ее кислородом. Этот метод позволяет находится без кислорода 15-20 минут, тем самым избавит врачей от необходимости проведения трахеостомии.

Данные микрочастицы создаются с помощью устройства, называемого Sonicator, которое использует высокочастотные звуковые волны для смешивания липидов (жирных молекул) и кислородного газа вместе. Это приводит к тому, что образуются частицы диаметром от двух до четырех микрометров, каждая из которых состоит из кислородного ядра, окруженного липидной внешней оболочкой. Поскольку частицы крайне малы и гибки, они способны проходить через капилляры – в то время как, если бы вводился

прямой кислородный газ, его пузырьки могли бы блокировать кровоток и вызывать эмболии.

Микрочастицы объединяются с жидким носителем, поэтому их можно вводить в кровоток. Эта суспензия содержит в три-четыре раза больше кислорода, чем обычные эритроциты, поэтому требуется относительно небольшое ее количество, в зависимости от того, насколько требуется повышение уровня кислорода.

Когда раствор микрочастиц был протестирован на лабораторных животных с заблокированными трахеями, он смог сохранить им жизнь до 15 минут без единого вдоха, а также временно купировать связанные с низким содержанием кислорода эффекты, такие как, остановка сердца и повреждения органов.

Данные инъекции могут быть использованы в военно-полевой хирургии, медицине катастроф, в случаях сильных поражений тканей легких, но мы не исключаем их использование в экстремальных видах спорта или дайвинге.

### **Выводы**

Инъекции кислорода стали инновацией в методах оксигенотерапии. Благодаря данному методу можно оказывать скорую помощь при гипоксии, не прибегая к другим более традиционным методам, которые являются время затратными и могут повлечь осложнения. Инъекции кислорода в свою очередь проводятся быстрее и не требуют дополнительного оборудования, что очень ценится в условиях катастроф.

Способность вводить кислород и другие газы непосредственно в кровоток может представлять собой метод для кратковременного спасения пациентов с глубокой гипоксией, для селективного увеличения доставки кислорода к органам, находящимся в зоне риска, или для новых диагностических методов

### **Список литературы**

1. Оксигенотерапия // Википедия. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Оксигенотерапия> (Дата обращения:

10.03.2022).

2. John N. Kheir, Laurie A. Scharp Oxygen Gas-Filled Microparticles Provide Intravenous Oxygen Delivery // Science Translational Medicine. – 2012. – №140 – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3003679> (Дата обращения: 13.03.2022).

3. Coxworth B. Oxygen microcapsules could save lives when patients can't breathe // New Atlas. – 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://newatlas.com/oxygen-microparticles/23139/?0000016e-d4b4-d036-a77f-defe204f0000-page=2> (Дата обращения: 13.03.2022).

4. Созданы инъекции кислорода, которые позволят жить без воздуха // Econet. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://econet.ru/articles/6812-sozdany-in-ektsii-kisloroda-kotorye-pozvolyat-zhit-bez-vozduha> (Дата обращения: 10.03.2022).

5. Жизнь без воздуха: инъекции кислорода от медиков из Бостона // Novate. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://novate.ru/blogs/100713/23437/> (Дата обращения: 15.03.2022).

## **ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКУЮ МЕМБРАНУ**

Севастьянова А. В.<sup>1</sup>, Жданова А. В.<sup>2</sup>, Глубокова М. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*ассистент*

<sup>2</sup>*канд. фарм. наук, доцент*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

**Аннотация:** Проведено исследование биологической доступности гуминовых веществ через биологическую мембрану методом диализа. Определена зависимость степени диализа от кислотности раствора. При уменьшении значений pH до 4,0 происходит резкое уменьшение степени

диализа в 5, 7 и 8 раз в фульвовых, гиматомелановых и гуминовых кислотах соответственно. Высокая степень диализа при физиологической значении pH (7,4) характерна для фульвокислот (0,51), а наименьшая для гуминовых кислот (0,22). Гиматомелановые кислоты характеризуются промежуточным значением  $\varepsilon$  равным 0,36. Введение вспомогательных компонентов – диметилсульфоксида и ионов металлов улучшает диализ гуминовых веществ.

**Ключевые слова:** гуминовые, гиматомелановые, фульвовые и гумусовые кислоты пелоидов, биологическая доступность, диметилсульфоксид.

## **STUDY OF THE BIOAVAILABILITY OF HUMIC SUBSTANCES THROUGH THE BIOLOGICAL MEMBRANE**

Sevastyanova A. V.1, Zhdanova A. V.2, Glubokova M. N.2

<sup>1</sup>*Assistant*

<sup>2</sup>*Candidate Dr. Sci. of Pharmacy, Associate Professor*

*Samara State Medical University, Russia, Samara*

**Abstract:** A study of the bioavailability of humic substances through a biological membrane by dialysis was carried out. The dependence of the degree of dialysis on the acidity of the solution was determined. A decrease in pH to 4,0 results in a sharp decrease in the degree of dialysis by 5, 7, and 8 times in fulvic, hematmelanic, and humic acids, respectively. The high degree of dialysis at the physiological pH value (7,4) is characteristic of fulvic acids (0,51) and the lowest one of humic acids (0,22). Hymatomelanic acids are characterized by an intermediate value of  $\varepsilon$  equal to 0,36. Introduction of auxiliary components - dimethyl sulfoxide and metal ions improves dialysis of humic substances.

**Key words:** humic, hymatomelanic, fulvic and humic acids of peloids, bioavailability, dimethyl sulfoxide.

## **Актуальность**

Одна из важнейших фармакокинетических характеристик лекарственных средств это его биологическая доступность. Транспорт составных элементов пелоида через биологическую мембрану сталкивается с трудностями, связанными с их высокой молекулярной массой. Гуминовые вещества представляют собой сложные по строению вещества, характеризующие высокой степенью неупорядоченности. Сложные соединения имеют активные межфрагментарные взаимодействия, которые обуславливают образование различных молекулярных структур, за счет появления новых ионных пар, координационных и водородных связей [3, 4]. С этим связана актуальность биодоступности перспективных препаратов полученных на основе пелоидов из гуминовых веществ. Гуминовые вещества – это органические сложные структурные соединения, состоящие из ароматических и алифатических структур. Полученные из образующихся в процессе разложения и биотрансформации растительных и животных остатков, характеризующихся темной окраской, полидисперсностью, высокими молекулярными массами. Гуминовые соединения классифицируются на фульвовые (ФК), гиматомелановые (ГМК), гуминовые (ГК) и их суммарный препарат – гумусовые кислоты (ГсК) [1, 5, 6].

Кислотные фракции являются наиболее подвижными и реакционноспособными компонентами гуминовых веществ, активно участвующими в химических процессах, протекающих в экосистемах [1, 2, 7], поэтому они наиболее интересны для применения в медицинской и фармацевтической практике.

Целью исследования изучение биологической проницаемости отдельных фракций гуминовых веществ через мембраны животного происхождения.

## **Материалы и методы**

Объектами исследования были образцы гуминовых, гиматомелановых, фульвовых и гумусовых кислот, выделенные из низкоминерализованных

иловых сульфидных грязей Санатория Сергиевские минеральные воды, Самарской области.

При установлении биодоступности растворов гуминовых кислот при различных значениях рН = 4,0; 6,0; 7,4; 8,0 готовили растворы с содержанием действующих веществ 0,2% (масс). Биологической мембраной выступал фрагмент кишечной стенки быка (тонкий кишечник). Через 24 часа полученный раствор подвергали фотометрированию с помощью фотометра «КФК-3», используя кювету с  $d=10,05$ .

С целью получения численных данных диализа были предварительно построены калибровочные графики зависимости оптической плотности растворов (А) от их концентраций в линейном диапазоне  $10^{-3}$  -  $7 \cdot 10^{-3}$  (масс.), коэффициент корреляции составил 0,993.

### Результаты

На основании полученных данных рассчитана степень диализа ( $\varepsilon$ ) фульвовых, гиматомелановых, гумусовых и гуминовых кислот по формуле:

$$\varepsilon = \frac{W(\text{исх.}) - W(\text{диал.})}{W(\text{исх.})},$$

где  $W(\text{диал.})$  – массовая доля гуминовых веществ в растворе после диализа;

$W(\text{исх.})$  – массовая доля растворов гуминовых веществ, помещенных в диализатор.

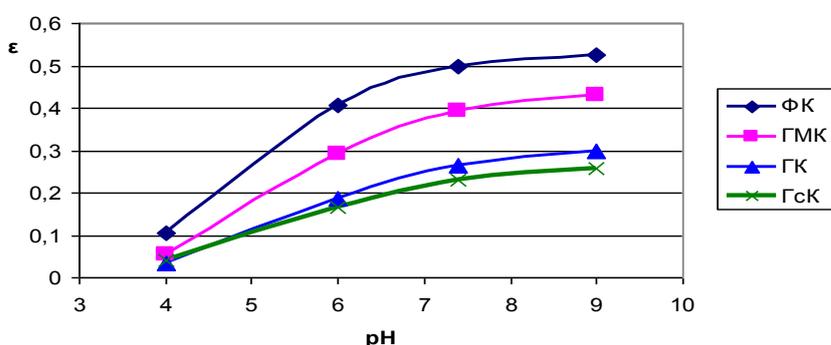


Рис. 1. Зависимость проницаемости гуминовых веществ от рН раствора

По полученным данным (рис. 1) видно, что способность отдельных фракций гуминовых веществ к диализу зависит от кислотности растворов.

Максимальная степень диализа при рН 7,4 характерна для фульвокислот (0,50), а наименьшая для гумусовых кислот (0,23). Гиматомелановые кислоты характеризуются промежуточным значением  $\epsilon$  равным 0,35, а гуминовые – 0,26.

### **Обсуждение и выводы**

Установленная закономерность находится в соответствии с интервалом значений молярных масс фракций. Фракция гуминовых кислот, характеризующаяся наибольшим значением молярной массы структурной единицы (16000 а.е.м.), диализирует в 1,5-2,5 раза хуже более легких фракций, к которым относятся фульвовые (755 а.е.м.) и гиматомелановые кислоты (1455 а.е.м.) соответственно.

С повышением значений рН до 9,0 наблюдается симбатное увеличение диализа соединений на 7-9 % относительно значений коэффициента при рН 7,4. Следует отметить, что изменение биологической доступности фульвовых кислот к диализу при повышении рН до 9,0 выражена незначительно. При уменьшении рН растворов до значения 4 наблюдается резкое уменьшение, в 5-7 раз, степени диализа субстанций. Установленные закономерности изменения степени диализа от значений рН приведены на рис. 1. Выше изложенные особенности диализа определяются, по-видимому, непостоянством формы конформаций гуминовых веществ. Так же наблюдается зависимость диализа от количества ионогенных групп в составе макромолекулы.

По результатам элементного анализа фульвовые кислоты отличаются высоким содержанием кислорода по сравнению с другими фракциями, молекулы фульвовых кислот имеют в своем составе большое содержание гидрофильных фрагментов. Вместе с небольшой молекулярной массой это характеризует их активный транспорт через полупроницаемую мембрану

С увеличением значений рН макромолекулы гуминовых веществ стремятся принять вытянутую конфигурацию, что связано с ростом степени ионизации кислотных групп за счет усиления процессов солеобразования в

щелочной среде с катионами натрия. При этом происходит усиление взаимного электростатического отталкивания одноименно заряженных фрагментов молекулярной структуры, что способствует вытягиванию макромолекулы и приближению ее формы к линейной. При уменьшении значений pH до 4,0 резкое снижение числа молекул способных к диализу свидетельствует, по-видимому, о том, что макромолекулы принимают форму, близкую к сферической.

Скручивание молекулы обусловлено, возможным, возникновением многочисленных водородных связей. В результате этого на поверхности стохастического клубка преобладают алифатические и ароматические фрагменты структуры, что затрудняет диализ таких конгломератов через мембраны.

Высказанные предположения подтверждаются исследованием способности к диализу фракций, модифицированных ионами серебра (рис. 2). Ион серебра, являясь мягкой кислотой Льюиса, воздействует на макромолекулы, в том же направлении, что и ион натрия, способствуя формированию вытянутой пространственной формы макромолекул, увеличивая способность гуминовых веществ к диализу через животную мембрану в 1,1-1,2 раза (28 %).

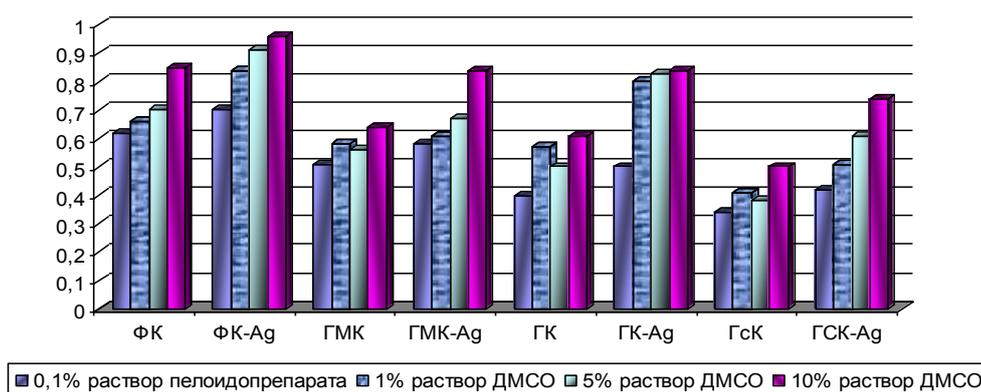


Рис. 2. Зависимость степени диализа растворов гуминовых веществ и гумата серебра от концентрации диметилсульфоксида

Использование в качестве активатора всасывания диметилсульфоксида

(ДМСО) в концентрациях 1, 5, и 10 %, повышает способность гуминовых соединений проникать через биологические мембраны, а, значит, через кожные барьеры и слизистые оболочки, без повреждения последних (рис. 2).

Однопроцентный раствор диметилсульфоксида слабо влияет на проницаемость фульвовых кислот (увеличивается на 6 %) и гиматомелановых кислот пелоидов (на 14 %). В гуминовых и гумусовых кислотах биодоступность при введении 1 % раствора ДМСО возрастает на 41 % и 21 % соответственно.

Наиболее приемлемой концентрацией диметилсульфоксида является 10 %, при этой величине для всех фракций гуминовых кислот наблюдается максимальный выход пелоидопрепаратов (рис. 2). Проницаемость солей серебра гуминовых веществ в 10% растворе ДМСО возрастает примерно в 2 раза.

Таким образом, по результатам, можно свидетельствовать о возможном проникновении гуминовых веществ и их производных через биологические мембраны. На проницаемость влияет кислотность среды и присутствие трансагентов. Биодоступность исследуемых веществ увеличивается в слабощелочной и уменьшается в кислой среде.

#### Список литературы

1. Аввакумова, Н. П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей / Н. П. Аввакумова. – Самара: ГП Перспектива; СамГМУ, 2002. – 124 с.
2. Агапов, А. И. Специфические органические вещества лечебных грязей как источник пелоидопрепаратов гуминового ряда: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / А. И. Агапов. – Самара, 1999. – 58 с.
3. Катунина, Е. Е. Экологическая и биохимическая активность гиматомелановых кислот пелоидов: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е. Е. Катунина. – Самара, 2007. – 20 с.
4. Лодыгин, Е. Д. Структурно-функциональные параметры гумусовых веществ подзолистых болотно-подзолистых почв / Е. Д. Лодыгин, В. А.

Безносиков, С. Н. Чуков. – СПб.: Наука, 2007. – С. 5-8.

5. Попов, А. И. Гуминовые вещества: свойства, строение, образование / А. И. Попов; под ред. Е. И. Ермакова. – СПб., 2004. – 248 с.

6. Чуков, С. Н. Структурно-функциональные параметры органического вещества почв в условиях антропогенного воздействия / С. Н. Чуков. – СПб.: СПбГУ, 2001. – 216 с.

7. Stevenson, F. J. Humus chemistry, genesis, composition, reactions // N. Y. John Wiley & Sons, 1982. – 443 p.

## **РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ ГЕМОДИНАМИКИ**

Симахина А. А., Ковальчук А. С.

*Кафедра патологической физиологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – д-р мед. наук, профессор Будаев А. В.

**Аннотация:** Причиной ранней смертности в постреанимационный период являются нестабильность гемодинамики и респираторные нарушения. По разным данным, возобновить кровообращение удается лишь у 17-61 % пациентов. Именно поэтому, поиск возможных форм коррекции гемодинамики постреанимационного периода является одним из важнейших механизмов уменьшения количества смертей и значительного повышения результативности реанимационных мероприятий.

**Ключевые слова:** гемодинамика, Даларгин, сердечный выброс, постреанимационный период, мозговой кровоток, гемоциркуляция.

# RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF EXPERIMENTAL CORRECTION OF POST-RESUSPIRATION HEMODYNAMICS

Simakhina A. A., Kovalchuk A. S.

*Department of Pathological Physiology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Scientific supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor Budaev A. V.

**Abstract:** Hemodynamic instability and respiratory disturbances are the causes of early mortality in the postresuscitation period. According to different data, only 17-61 % of patients manage to resume blood circulation. Therefore, the search for possible forms of hemodynamic correction in the postresuscitation period is one of the most important mechanisms to reduce the number of deaths and significantly increase the effectiveness of resuscitation measures

**Keywords:** hemodynamics, Dalargin, cardiac output, post-resuscitation period, cerebral blood flow, hemocirculation.

## **Введение**

Важнейшей проблемой современной реаниматологии является разработка эффективных способов профилактики и коррекции постреанимационных нарушений гемодинамики и центральной нервной системы (ЦНС), являющихся основной причиной высокой смертности и инвалидизации после перенесенного терминального состояния. Исходя из этого, становится очевидной актуальность разработки способов управления реперфузией головного мозга.

**Цель исследования** – выяснить возможность и значение гемодинамической и фармакологической коррекции постреанимационного кровообращения для повышения эффективности реанимационных мероприятий.

## **Материалы и методы исследования**

Настоящий ретроспективный анализ был проведено по результатам

многолетних экспериментальных исследований, выполненных в лаборатории кафедры патофизиологии КемГМУ, а также с использованием литературных источников и интернет ресурсов.

### **Результат обсуждения**

После успешного проведения постреанимационных мероприятий развивается постреанимационная болезнь, тяжесть которой обуславливается степенью выраженности и продолжительности аноксии, а также причиной сердечно-легочной реанимации (СЛР).

Одной из задач ведения пациента после оживления является коррекция системной и мозговой гемодинамики, определяющих эффективность реанимационных мероприятий [1].

Постреанимационное восстановление системной гемодинамики имеет стадийный характер с первоначальной кратковременной гиперперфузией, во многом связанной с дисбалансом регуляторных систем (гиперактивация симпатoadреналовой системы), сменяющейся гипоперфузией и последующей постепенной нормализацией кровотока [1, 2, 3, 4]. Показано, что в период начальной перфузии происходит перераспределение потоков крови, в результате чего кровообращение централизуется, т.е. осуществляется с преимущественным кровоснабжением мозга на фоне увеличенного сердечного выброса, гипер- или нормоволемии, и сниженного периферического сопротивления [1]. Системная и мозговая гиперперфузия сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов в коре, а также ухудшением неврологического восстановления [5].

Так же было установлено, что в условиях постгипоксического нарушения сосудистой ауторегуляции динамика мозгового кровотока зависит от интенсивности и продолжительности перераспределения сердечного выброса в пользу наддиафрагмального сегмента тела [1].

Как недостаточная, так и избыточная по интенсивности и продолжительности гиперперфузия головного мозга, оживляемого организма, сопровождаются ухудшением процессов восстановления жизнедеятельности

и увеличением летальности после перенесенного терминального состояния. Адаптивным диапазоном ранней постреанимационной гиперперфузии головного мозга для 5-минутной клинической смерти является увеличение мозгового кровотока не менее чем на 30 % и не более чем на 60 % от исходного, продолжительностью от 5 до 10 минут.

Экспериментальную коррекцию постреанимационной реперфузии головного мозга выполняли с помощью исключения части крови из циркуляции гемодинамическая коррекция или с помощью даларгина.

Для исключения части крови из циркуляции (разгрузки сосудистого русла) использовали 30 мин временную гиповолемию по способу Уиггера. Её моделирование путем стабилизации артериального давления на уровне 100 мм рт. ст. сразу после возобновления эффективных сердечных сокращений у животных перенесших 5-минутную клиническую смерть. При этом часть объема крови перемещалась из бедренной артерии животного в резервуар. В дальнейшем, по мере снижения артериального давления, кровь из резервуара возвращалась в систему циркуляции. По истечении 30 минут оставшийся небольшой объем крови постепенно вводили в сосудистое русло животного. При медикаментозной коррекции постреанимационных нарушений, животным через 1 минуту после возобновления сердечных сокращений внутривенно вводили 100 мкг/г Даларгина.

Установлено, что в условиях гемодинамической и фармакологической коррекции уменьшается интенсивность и продолжительность системной гиперперфузии. Выживаемость составила: при гемодинамической коррекции – 79 %, при фармакологической коррекции – 35 %, в экспериментах без коррекции – 67 %.

При этом ограничение избыточной гиперперфузии мозга путем временного исключения части объема циркулирующей крови существенно улучшают процессы неврологического восстановления и уменьшают постреанимационную летальность.

Фармакологическая коррекция постреанимационной гиперактивации

симпатоадреналовой системы с помощью Даларгина значительно ухудшила конечные оживления. В целом, при введении препарата на 1 минуту после оживления, фазная динамика восстановления системного кровотока сохранилась, но изменился её характер. Так, на первых минутах постреанимационного периода сердечный выброс не увеличивался, а перераспределение потоков крови в пользу наддиафрагмального сегмента тела было незначительным и не продолжительным. В результате этого постреанимационная мозговая гиперперфузия была выражена слабо, а недостаточность мозгового кровотока развивалась значительно раньше, чем при коррекции гиперперфузии путем временно исключения части объёма крови из циркуляции [6].

### **Заключение**

Таким образом, ретроспективный анализ экспериментальных исследований, выполненных в лаборатории кафедры патофизиологии КемГМУ, свидетельствует, что одним из перспективных способов повышения эффективности реанимационных мероприятий является модулирование мозгового кровотока оживляемого организма. Эксперименты показывают, что управление сердечным выбросом и его распределением позволяет искусственно поддерживать постреанимационную мозговую гиперперфузию в рамках установленного адаптивного диапазона. Это, в свою очередь, сопровождается улучшением неврологического восстановления и способствует уменьшению летальности в постреанимационном периоде.

### **Список литературы**

1. Будаев А. В., Макшанова Г. П., Лисаченко Г. В., Банных С. В., Иванова Н. А., Шалякин Л. А. Постреанимационная недостаточность кровообращения и состояние эритронов после клинической смерти, вызванной сдавлением грудной клетки. Политравма. 2015; 4:37 .
2. Лисаченко Г. В., Будаев А. В., Макшанова Г. П., Иванова Н. А. Водно-электролитные нарушения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда и их значение в расстройствах системной гемодинамики.

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; 3: 81-90.

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

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

5. Разумов А. С., Евтушенко А. Я., Пеганова Ю. А., Паличева Е. И., Будаев А. В. Влияние ограничения интенсивности гиперперфузии на постреанимационные изменения перекисного окисления липидов. Анестезиология и реаниматология. 2000; 6: 49-51.

6. Будаев А. В. Влияние даларгина на распределение сердечного выброса, мозговой кровотока и восстановление функций ЦНС в постреанимационном периоде. Российский клиничко-фармацевтический вестник. 2009; 1: 44.

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИИ САРТАНОВ**

Симахина А. А., Ковальчук А. С., Калинина А. Ю.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Береговых Г. В.

**Аннотация:** На протяжении последних 15 лет распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России сохраняется на уровне 40 %. АГ регистрируется у 58 % мужского и у 37 % женского населения. Реакция пациента на антигипертензивную терапию индивидуальна и формируется

комплексом молекулярно-генетических механизмов, изучение которых является важным направлением к персонализированному подходу в лечении данной патологии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сартаны, фармакогенетическое тестирование, Лозартан, Кандесартан.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF SARTAN PHARMACOLOGY

Simakhina A. A., Kovalchuk A. S., Kalinina A. Yu.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Scientific supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Beregovykh G. V.

**Abstract:** Over the past 15 years, the prevalence of arterial hypertension (AH) in Russia has remained at the level of 40%. Hypertension is registered in 58% of the male and 37% of the female population. The patient's response to antihypertensive therapy is individual and is formed by a complex of molecular genetic mechanisms, the study of which is an important direction to a personalized approach in the treatment of this pathology.

**Keywords:** arterial hypertension, sartans, pharmacogenetic testin, Losartan, Candesartan.

### **Введение**

Для лечения артериальной гипертензии применяется большое количество лекарственных средств из разных групп, но, несмотря на широкий ассортимент, индивидуальный выбор имеет определенные затруднения. Поиск новых и экспериментальных методов для повышения эффективности в лечении больных АГ является основной задачей фармакогенетических исследований.

**Цель исследования** – изучить и проанализировать литературные

данные, посвященные стандартным, а также экспериментальным методам лечения артериальной гипертензии, способным повысить эффективность терапии, с учетом индивидуальных особенностей организма человека.

### **Материалы и методы исследования**

Литературные данные, интернет ресурсы, метод контент анализа.

### **Результаты и их обсуждение**

К числу антигипертензивных препаратов в качестве первоначального средства выбора относят 5 основных классов и 4 дополнительных.

Большой интерес представляют блокаторы рецепторов А II (Сартаны), а также возможный метод повышения эффективности их действия, учитывая значимость генетических факторов.

Хорошо изученным и широко применяемым блокатором ангиотензиновых рецепторов является Кандесартан, который в ходе крупных исследований убедительно продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении пациентов.

Кандесартан является пролекарством и активируется в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и клетках печени до активной формы – кандесартан, который селективно блокирует связывание ангиотензина (АТ) II с АТ1-рецепторами, блокируя сосудосуживающие и альдостеронсекретирующие эффекты АТII. Важным преимуществом Кандесартана является его высокая селективность к АТ1-рецепторам по сравнению с АТ2-рецепторами, что обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект. Не ингибирует АПФ. Не взаимодействует и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

В исследовании НИJ-CREATE была оценена эффективность терапии Кандесартаном и антигипертензивными препаратами других классов, в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. В результате было установлено, что новые случаи сердечно-сосудистых патологий в группе Кандесартана наблюдали достоверно реже.

Также, в практике широко применяется еще один представитель класса Сартанов Лозартан (Сентор), который благодаря разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости относится к эффективным и перспективным препаратам для лечения АГ. Механизм действия идентичен Кандесартану.

Влияние Лозартана на состояние стенок эластических артерий и аорты, повышение ригидности которых рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и инсульта оценивали в субисследовании, проведенном в рамках исследования LIFE усовершенствованным методом сфигмографии. Результаты показали, что Лозартан снижает систолическое АД в аорте на 40 мм рт. ст., уменьшает величину отраженной от периферии пульсовой волны и улучшает упруго-эластические свойства сосудов, т.е. обладает вазопротективными свойствами.

Также, в рамках данного исследования, было установлено, что у больных сахарным диабетом (СД), получавших Лозартан, значительно реже наблюдалась альбуминурия, что свидетельствует о его ренопротективных свойствах и способности нормализовать функцию эндотелия.

На фоне приёма Лозартана уровень мочевой кислоты в сыворотке крови больных снижается, в среднем, на 29 %, что отражает урикозурическое действие препарата. Повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с сердечно-сосудистой заболеваемостью и может рассматриваться в качестве фактора риска осложнения АГ. Столь выраженным влиянием на уровень мочевой кислоты из всех Сартанов обладает только Лозартан, что может быть использовано у больных АГ с гиперурикемией.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что Лозартан может быть с успехом использован при лечении АГ в том числе на фоне сопутствующей диабетической нефропатии и гиперурикемии.

При этом, учитывая данные исследования CLAIM, в ходе которого сравнивались эффективность и переносимость Кандесартана и Лозартана, можно выделить наибольшую значимость конкретного препарата при лечении АГ.

В исследование было включено 334 пациента с АГ. В течение 8 недель пациенты получали Кандесартан в дозе 8-16 мг в сутки, Лозартан 50 мг или плацебо. В результате исследования Кандесартан по гипотензивному эффекту превосходил Лозартан (3,7 мм рт. ст.). Доля пациентов, у которых ДАД нормализовалось или снизилось, у Кандесартана на 64 % выше, чем у Лозартана, побочные эффекты у Кандесартана наблюдались в 1,9 % случаев, у Лозартана – в 6,5 % случаев.

Таким образом, благодаря ряду исследований, доказано несомненное преимущество Кандесартана как в сравнении с препаратами других групп, так и с представителями класса Сартанов, с сохранением стойкого гипотензивного эффекта.

Стандартные схемы лечения артериальной гипертензии несомненно являются эффективными и проверенными, но имеют ряд недостатков, связанных с генетическими особенностями больных. Преодолением данных проблем может послужить новый метод, способствующий повысить эффективность данной терапии, учитывая индивидуальные особенности каждого человека, в первую очередь, генетические.

С этой точки зрения, очень перспективным является активно разрабатываемый метод фармакогенетического тестирования, основанный на влиянии полиморфизма гена семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) на эффективность терапии.

Обоснована значимость применения фармакогенетического тестирования по CYP2C9, сутью которого является определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910), что позволит прогнозировать ответную реакцию на прием сартанов, а носительство полиморфных аллелей CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910) рассматривать как предиктор низкой эффективности терапии.

Применение данного метода в клинической практике будет способствовать повышению качества лечения АГ путем достижения и

поддержания целевого уровня артериального давления (АД), уменьшая количество повторных обращений в амбулаторное звено, что в итоге позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений.

### **Заключение**

Несмотря на то, что Канделсартан и Лозартан относятся к одной группе лекарственных веществ, блокаторов АТ1-рецепторов, они имеют разный гипотензивный эффект. По результатам исследований, предоставленных в данной работе, значительное преимущество имеет Канделсартан.

При принятии решения о выборе препарата для лечения артериальной гипертензии из представителей антагонистов рецепторов ангиотензина II, рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования по CYP2C9 для прогнозирования индивидуального антигипертензивного эффекта в каждом отдельном случае.

### **Список литературы**

1. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Боярко Алексей Владимирович «Прогнозирование эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии I-II степени лозартаном: фармакогенетический подход».
2. Научный медицинский журнал «Трудный пациент» статья Н. В. Стурова «Применение лозартана в кардиологической практике».
3. Статья «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Кристиан Отт 1, Роланд Э Шмидер; Nationsl Library Of Medicine.
4. Леонова М.В. «Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества канделсартана» – Consilium Medicum.

# СВЕРХБЫСТРЫЙ ИНСУЛИН АСПАРТ – НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ В ДОСТИЖЕНИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ

Скворцова О. В.<sup>1</sup>, Мигачева Н. Б.<sup>2</sup>, Михайлова Е. Г.<sup>2,3</sup>

*Скворцова О. В. – врач-детский эндокринолог*

*Мигачева Н. Б. – д-р мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии ИПО*

*ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России*

*Михайлова Е. Г. – канд. мед. наук, заведующий отделением эндокринологии*

*ГБУЗ «Самарская детская областная клиническая больница им.*

*Н. Н. Ивановой», главный внештатный специалист министерства*

*здравоохранения Самарской области по детской эндокринологии, доцент*

*кафедры ИПО ФГБУ ВО СамГМУ Минздрава России.*

<sup>1</sup>*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарская*

*областная детская клиническая больница им. Н. Н. Ивановой, Россия*

*г. Самара*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего*

*образования «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

**Аннотация:** Одна из главных задач диабетологии – достижение компенсации сахарного диабета и максимальное улучшение качества жизни таких пациентов. Основная возможность, помогающая в осуществлении поставленных задач – инсулинотерапия. Новый, сверхбыстрый инсулин аспарт в настоящее время с точки зрения фармакодинамики является одним из самых современных и перспективных препаратов для лечения сахарного диабета. Цель исследования – сравнение уровня компенсации у детей с сахарным диабетом 1 типа, переведенных на данный препарат, с пациентами, получающими препараты аналогов ультракороткого инсулина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети, аспарт, сверхбыстрый инсулин, аналог человеческого инсулина.

# FAST-ACTING INSULIN ASPART IS A NEW OPPORTUNITY FOR COMPENSATION TYPE 1 DIABETES MELLITUS BY CHILDREN

Skvortsova O. V.<sup>1</sup>, Migacheva N. B.<sup>2</sup>, Mikhaylova E. G.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*pediatric endocrinologist*

<sup>2</sup>*Dr. med. Sciences, Head of Department*

<sup>3</sup>*cand. honey. Sci., Head of the Department of Endocrinology,*

*Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Samara Region in*

*Pediatric Endocrinology, Associate Professor*

<sup>1</sup>*State Budgetary Institution of Health Care Samara Regional Children's Clinical*

*Hospital named after N. N. Ivanova,*

*Russia, Samara*

<sup>2</sup>*Samara State Medical University, Russia, Samara*

**Abstract:** One of the main tasks of diabetology is to achieve compensation for diabetes mellitus and maximum improving the quality of life our patients. The main possibility that helps in realization of the tasks is insulin therapy. The new, fast-acting insulin aspart now is one of the most modern and perspective drugs in own pharmacodynamics. The target of the research was to compare level of compensation type 1 diabetes mellitus by children in two groups. One group of children was transferred to fast-acting insulin aspart, and the second group received analogues of ultrashort insulins.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, aspart, fast-acting insulin aspart, human insulin analog.

## **Введение**

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – одно из самых социально значимых заболеваний с продолжающейся тенденцией к росту. По данным исследований в последние несколько лет заболеваемость СД1 увеличивается на 3-4 % в год [1]. По оценкам ВОЗ, приблизительно у 96000 детей во всем мире в возрасте до 15 лет развивается СД1 [2]. На сегодняшний день это заболевание имеют

425 миллионов человек во всем мире [3]. В Самарской области на данный момент зарегистрировано 1150 детей с СД1.

Несмотря на то, что СД1 является по-прежнему неизлечимым заболеванием, его терапия за последние 100 лет, с момента открытия инсулина шагнула далеко вперед. Сейчас пациенты с диабетом не имеют практически никаких ограничений, их образ жизни максимально приближен к образу жизни детей без диабета, а на момент перехода во взрослую сеть такие пациенты практически не имеют никаких осложнений. Несмотря на наши возможности, мы продолжаем сталкиваться с трудностями в достижении компенсации СД. Одна из основных – самоконтроль. Достижение компенсации СД1 требует от пациентов и их родителей знаний, усилий и внимания. Даже последние достижения в области лечения диабета (современные шприц-ручки, инсулиновые помпы, непрерывные мониторинги гликемии и т.д.), не позволяют забыть о нем. Поэтому сейчас интерес ученых направлен на максимальное улучшение качества жизни больных сахарным диабетом. Основой лечения СД1 остается инсулинотерапия.

В настоящее время пациенты с СД1 чаще всего используют аналоги человеческого инсулина, произведенные с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Путем изменения конфигурации некоторых аминокислот в пространстве или их заменой становится возможным варьировать время начала действия инсулина и его продолжительность [4]. На этом свойстве основана базис-болюсная инсулинотерапия, в том числе с использованием ультракоротких аналогов человеческого инсулина, помогающая максимально имитировать работу здоровой поджелудочной железы. Однако, даже при применении ультракоротких инсулинов (лизпро, глулизин, аспарт) и соблюдении техники инъекций, правил расчета дозы инсулина, времени введения препарата и т.д. не всегда возможно достичь стойкой компенсации заболевания, тем более в детском и подростковом возрасте. Поэтому ученые сделали еще один шаг вперед и разработали аналог сверхбыстрого человеческого инсулина – аспарт с добавлением никотинамида

(витамина В3) и L-аргинина [5]. В данной комбинации никотинамид способствует увеличению скорости всасывания инсулина, а L-аргинин стабилизирует его действие [6]. Таким образом, время начала действия данного инсулина сократилось до 5 минут, в то время как ультракороткие инсулины начинают действовать через 10-15 минут. Такое быстрое начало действия помогает еще лучше имитировать физиологическую секрецию инсулина поджелудочной железой. Также аспарт-никотинамид можно вводить непосредственно сразу после приема пищи, что является большим плюсом для маленьких детей. При этом, аналоги ультракоротких инсулинов рекомендовано вводить за 5-15 минут до начала приема пищи, а это представляет определенные неудобства для юных пациентов и их родителей, так как предугадать, какое количество т.н. «хлебных единиц» съест ребенок, возможно далеко не всегда. Кроме того, в литературе описано, что аспарт-никотинамид снижает постпрандиальные пики гликемии (уровень подъема глюкозы крови после еды), и тем самым способствует улучшению компенсации СД1 [7]. Это доказывает 24-недельное, многоцентровое, неинтервенционное наблюдательное исследование, проведенное в Германии. У исследуемых пациентов наблюдалось значимое среднее уменьшение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (95 % ДИ: от -0,27 до -0,10;  $p < 0,0001$ ) с 8,1 % на исходном уровне до 7,9 %) [8].

Учитывая новую, перспективную возможность в лечении СД1, нам показалось интересным провести работу, направленную на оценку компенсации СД1 у детей, переведенных на сверхбыстрый инсулин (аспарт-никотинамид), которые на момент замены инсулина находились в состоянии метаболической декомпенсации.

**Цель работы** – сравнить динамику гликемии у детей с СД1, находящихся в декомпенсированном состоянии по уровню HbA1c, после замены ультракороткого инсулина (лизпро, глулизин, аспарт) на сверхбыстрый инсулин (аспарт с никотинамидом) по сравнению с контрольной группой детей, получающих аналоги ультракороткого инсулина

и находящихся также в состоянии декомпенсации.

### **Объекты и методы исследования**

Одномоментное проспективное исследование было проведено на базе детского эндокринологического отделения ГБУЗ СОДКБ им. Н. Н. Ивановой в период с 01.2022 по 04.2022 года. Данные об установленном диагнозе, сроке манифестации СД1, уровне компенсации и получаемых препаратов получены из медицинских карт стационарного больного (учетная форма 003/у). Было оценено течение СД1 у 42 детей в возрасте 5-16 лет, переведенных на инсулин аспарт-никотинамид не менее 4 мес назад в сравнении с 30 детьми, находящимися на ультракоротком инсулине (аспарт) без перевода на аспарт-никотинамид (контрольная группа). Причиной перевода послужила неудовлетворительная метаболическая декомпенсация СД1, связанная с индивидуальными особенностями пациентов: избирательным аппетитом, образом жизни, психологическими особенностями и т.д.

Критерии включения: стаж заболевания СД1 не менее 1,5 лет, базис-болюсная инсулинотерапия шприц-ручками, возраст 5-16 лет, HbA1c выше 7,5 %. Критерии исключения: помповая инсулинотерапия, возраст менее 5 и более 16 лет.

Всем детям была произведена оценка HbA1c в динамике: до перевода на инсулин аспарт-никотинамид и через 3-6 месяца после перевода. Контрольной группе пациентов также была произведена оценка компенсации заболевания в начале исследования и после. Оценка динамики компенсации СД проводилась путем среднеарифметического подсчета уровня HbA1c в изучаемой группе и в группе контроля.

### **Результаты и обсуждение**

По данным проведенного исследования средний уровень HbA1c в изучаемой группе детей до момента перехода на сверхбыстрый инсулин (аспарт-никотинамид) составил 9,58 %, а после перехода снизился до 9,14 %. В группе контроля у пациентов, находящихся на ультракоротком инсулине аспарт, уровень HbA1c составил 9,46 %, а по истечению 6 месяцев – 9,36 %.

Таким образом после перехода на инсулин аспарт-никотинамид компенсация СД1 у пациентов улучшилась на 0,44 % по уровню среднего HbA1c.

Конечно, причины отсутствия значимого положительного эффекта могут быть связаны прежде всего с недостаточной выборкой, а также сроками динамического наблюдения. Кроме того, изменение фармакологической формулы используемого препарата не снижает уровня ответственности пациента и не избавляет от правильного подсчета хлебных единиц и расчёта дозы вводимого инсулина. В нашем случае обследованные пациенты вели привычный для них образ жизни, не меняли своих привычек и отношения к заболеванию.

В настоящий момент, согласно международным согласительным документам и федеральным клиническим рекомендациям, целевой уровень гликированного гемоглобина для детей должен составлять не выше 7-7,5 % [9]. Нахождение в целевом диапазоне по уровню HbA1c снижает риски развития осложнений СД1.

Анализируя полученные данные, мы не можем не обратить внимание на небольшое улучшение компенсации у наших пациентов по сравнению как с группой контроля, так и с изучаемой группой до перехода на инсулин аспарт-никотинамид. По данным предыдущих исследований наших зарубежных коллег, как упоминалось выше, это связано со снижением уровня постпрандиальной гликемии [5, 8]. Наиболее достоверно оценить пик подъема глюкозы крови после еды возможно с помощью непрерывного мониторинга гликемии. Так как в ближайшее время им будут обеспечены до 80% пациентов в Самарской области, у нас появится значительно больше возможностей для дальнейшего изучения этого вопроса.

### **Выводы**

Появление в России аналога сверхбыстрого инсулина (инсулин аспарт-никотинамид) дает врачам и пациентам преимущество выбора между ультракороткими аналогами инсулина и сверхбыстрым инсулином, что особенно актуально для детей с метаболической декомпенсацией.

## Список литературы

1. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018 Mar;115(9):146-156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
2. Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018 Mar;115(9):146-156. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0146.
3. Arneth B, Arneth R, Shams M. Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 May;20(10).
4. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Therapy : Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*. 2020 Mar;11(3):573-584. DOI: 10.1007/s13300-019-00732-w.
5. Paquot N, Scheen AJ. Le médicament du mois. L'insuline «faster aspart» (Fiasp®) [Faster aspart insulin (FIASP®)]. *Rev Med Liege*. 2018 Apr;73(4):211-215. French. PMID: 29676875.
6. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide. *Pharmaceutical Research*. 2019 Feb;36(3):49. DOI: 10.1007/s11095-019-2578-7.
7. Evans M, Ceriello A, Danne T, et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2019 Sep;21(9):2039-2047. DOI: 10.1111/dom.13798.
8. Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2021 Mar;23(3):203-212. DOI: 10.1089/dia.2020.0360.<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwIajIObn6D3AhVhmYsKHZ28Dp>

cQFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Flegalacts.ru%2Fdoc%2Fklinicheskie-rekomendatsii-sakharnyi-diabet-1-tipa-u-detei-utv%2F&usg=AOvVaw1vjuIq1fIj4AJyV9SWqxoQ

9. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с сахарным диабетом I типа. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Год утверждения 2019.

## **ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА КАК АНТИКОАГУЛЯНТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19**

Султанкызы У., Табылдынова А. К.

*НАО «Медицинский университет Караганды»,*

*Республика Казахстан, г. Караганда*

Научный руководитель – Дилдабекова Н. Т.

**Аннотация:** В начале пандемии COVID-19 стало ясно, что коагулопатия, приводящая к макрососудистым и микрососудистым тромботическим явлениям, является значительным потенциальным осложнением для пациентов с COVID-19. Повышенное воспаление и коагулопатия были независимо связаны с критическими заболеваниями и смертностью от всех причин и играли синергетическую роль в патогенезе COVID-19. Ранние наблюдения за пользой гепарина в выбранной когорте тяжелобольных пациентов с COVID-19 в Китае последовали сообщения об увеличении тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19 (как в отделениях интенсивной терапии, так и за их пределами [ICUs]), несмотря на использование стандартной дозы профилактики венозной тромбоэмболии, многие врачи использовали увеличенные дозы антикоагулянтов, даже без надежных данных. Результаты вскрытия, показывающие распространенный легочный микрососудистый тромбоз, предположили, что гипоксемия и дыхательная недостаточность при COVID-19 являются результатом

микрососудистого тромбоза. Благодаря этим результатам можно понять, что антикоагулянтная терапия является важнейшим лечением при заболевании Covid-19.

**Ключевые слова:** болезнь Covid-19, инфекционное заболевание, антикоагуляция, гепарин, тромбоз.

## **THE EFFECT OF HEPARIN AS AN ANTICOAGULANT IN THE TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS**

Sultankyzy U., Tabyldynova A. K.

*Medical University of Karaganda, Republic of Kazakhstan, Karaganda*

Supervisor – Dildabekova N. T.

**Abstract:** At the beginning of the COVID-19 pandemic, it became clear that coagulopathy leading to macrovascular and microvascular thrombotic events is a significant potential complication for patients with COVID-19. Increased inflammation and coagulopathy were independently associated with critical illnesses and mortality from all causes and played a synergistic role in the pathogenesis of COVID-19. Early observations of the benefits of heparin in a selected cohort of critically ill patients with COVID-19 in China were followed by reports of an increase in thromboembolic events in patients with COVID-19 (both in intensive care units and outside [ICUs]), despite the use of a standard dose of venous thromboembolism prevention, many doctors used increased doses of anticoagulants, even without reliable data. Autopsy results showing widespread pulmonary microvascular thrombosis suggested that hypoxemia and respiratory failure in COVID-19 are the result of microvascular thrombosis. Thanks to these results, it can be understood that anticoagulant therapy is the most important treatment for Covid-19 disease.

**Key words:** Covid-19 disease, infectious disease, anticoagulation, heparin, thrombosis.

Существуют существенные и нарастающие доказательства значительного риска тромбоза у пациентов с COVID-19. Исследование в голландских больницах, проведенное Klok et al. обнаружена 31 %-ная частота тромбоэмболических событий у 184 пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии, несмотря на тромбопрофилактику низкомолекулярным гепарином (LMWH) [5].

Осложнения включали тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен (ТГВ), ишемический инсульт, инфаркт миокарда и системную артериальную эмболию. Острая ТЭЛА составила 81 % всех наблюдаемых осложнений (n = 25) [5].

При COVID-19 венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭ) чаще встречаются у пациентов ОИТ с частотой 59 % (95 % ДИ 42-72) по сравнению с 9,2 % в отделении (95 % ДИ 2,6–21) и связаны с повышенной смертностью (скорректированный ОР = 2,4, 95 % ДИ = 1,02-5,5) [6].

У пациентов в ОИТ с SARS-CoV-2 также чаще развивается ВТЭ, чем у пациентов в ОИТ без COVID-19 [7], который предполагает, что основная причина ВТЭ при COVID-19, вероятно, больше, чем неподвижность из-за одного только лечения ОИТ. Пациенты с SARS-CoV-2 с ВТЭ старше и, вероятно, демонстрируют аномальные параметры коагуляции, такие как D-димер и АРТТ [8].

Основные факторы риска венозного тромбоза классически включают стаз, повреждение эндотелия и гиперкоагуляционное состояние, вместе известное как триада Вирхова. Ряд факторов образа жизни и клинических факторов, включая неподвижность, ожирение, обезвоживание, беременность, хирургическое вмешательство и активный рак, могут способствовать триаде Вирхова-опосредованному венозному тромбозу. Воспаление способствует тромбозу через повреждение эндотелия и увековечивание гиперкоагулируемого состояния за счет снижения фибринолиза, стимуляции пути тканевого фактора и нетоза. Высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) из нейтрофилов происходит через специализированный

механизм (NETosis), включающий высвобождение конденсированного хроматина и содержимого гранул нейтрофилов в ответ на воспаление. Считается, что активация комплемента также активно участвует в тромбозе: C3a и комплекс мембранной атаки (C5b-9) участвуют в активации тромбоцитов, а C5a увеличивает экспрессию TF в плазме и клетках [9].

Взаимодействие между воспалением, активацией комплемента и каскадом коагуляции имеет решающее значение для понимания патофизиологии COVID-19 и отвечает за запуск диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Так как основной причиной смертности в заболевании Covid-19 является именно тромбообразование и ДВС- синдром, в лечение данного типа осложнения используется антикоагулянты.

С точки зрения исследований, пациенты с инфекцией COVID-19 могут иметь лимфопению, повышенный уровень лактатдегидрогеназы и повышенные маркеры воспаления, такие как ферритин или С-реактивный протеин. Появляется все больше доказательств того, что COVID-19 является эндотелиальным заболеванием с протромботическими свойствами.

Патогенез гиперкоагуляции, связанный с COVID-19 полностью не изучен. В нескольких исследованиях были предложены механизмы, при которых COVID-19 непосредственно проникает в эндотелиальные клетки или косвенно вызывает повреждение клеток через цитокинетический воспалительный ответ или реактивацию комплемента. У пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 были обнаружены повышенные уровни фибриногена и D-димера, хотя было неясно, отражает ли это гиперкоагуляцию или основное воспалительное состояние, такое как сепсис. Несколько исследований показали, что повышенный D-димер был связан с плохими исходами и прогнозом у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19. В отличие от диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, которое включает кровотечение и снижение уровня фибриногена, отличительной особенностью COVID-19 является образование тромбоза и

воспаление без значительного потребления маркеров свертывания. Исследование серии случаев показало повышенный риск ВТЭ, в основном тромбоза легочной артерии, среди пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19, чем у пациентов с ОРДС, не связанными с COVID-19, несмотря на профилактическую антикоагуляцию. Аналогичные исследования показали частоту ВТЭ до 30 % в течение 7 дней после поступления среди критически больных пациентов с COVID-19.

Управление гиперкоагулянтами, связанными с COVID-19, развивается и является сложной задачей. По данным Международного общества по тромбозу и гемостазу, все пациенты, поступившие в больницу с медицинскими и хирургическими проблемами, должны получать стандартную профилактику ВТЭ, если это не противопоказано. Низкомолекулярный или нефракционированный гепарин был основным выбором терапии из-за их более короткого периода полувыведения. Помимо своих антикоагулянтных свойств, было отмечено, что гепарин подавляет интерлейкин-6 и связанные с ним цитокинетические эффекты в доклиническом исследовании. Однако клиническая полезность антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 без признаков ВТЭ была ограничена, особенно в амбулаторных условиях. Было отмечено, что терапевтическая доза антикоагулянтов должна рассматриваться для критически больных пациентов в отсутствие ВТЭ.

Раннее исследование в Китае показало, что использование терапевтической антикоагуляции было связано со снижением 28-дневной смертности (40,0 против 64,2 %) в подгруппе из 97 пациентов с COVID-19 с сепсис-индуцированной коагулопатией или значительно повышенным D-димер. Совсем недавно ретроспективное исследование 2773 стационарных пациентов, из которых 786 получали терапевтическую антикоагуляцию, показало, что использование терапевтической антикоагуляции было связано с улучшением внутрибольничной смертности среди интубированных пациентов (29,1 % против 62,7 %) после корректировки на множественные

конфаундеры. Тем не менее, пациенты, которые были полностью антикоагулированы, с большей вероятностью нуждались в искусственной вентиляции легких, чем пациенты без нее [4]. Несмотря на ограничения исследования, текущие данные рекомендуют профилактическую дозу антикоагулянтов для пациентов, госпитализированных с умеренной инфекцией COVID-19 без клинических проявлений ВТЭ, если только они не противопоказаны. Обсервационное исследование показало, что терапевтическая антикоагуляция была связана с улучшением выживаемости в больнице в выбранной популяции критически больных пациентов. Пациенты с инфекцией COVID-19, которые не требуют госпитализации, не должны получать профилактическую антикоагулянты из-за недостаточности данных.

Гепарин-это полисахарид, первоначально выделенный из ткани млекопитающих животных в 1916 году [12]. После этого открытие, расширение исследований химической структуры молекулы и механизма действия привели к появлению новых производных, которые улучшили эффективность антитромботической активности и уменьшили побочные эффекты, связанные с нефракционированной формой гепарина (UFH) [13]. UFH был связан с повышенным риском тромбоцитопении и остеопороза, что вызывало большую потребность в наблюдении за пациентами во время терапии [14, 15]. Таким образом, разработка низкомолекулярного гепарина (LMWH) достигла новых перспектив и в настоящее время является антикоагулянтом выбора для лечения и профилактики коагулопатий.

Как UFH, так и LMWH обладают способностью связываться с антитромбиновым (АТ) гликопротеином, усиливая инактивацию мощных ферментов в пути свертывания крови, таких как фактор Ха и фактор Па (тромбин). Гепариновая зависимость АТ для предотвращения образования тромбов делает препарат непрямым антитромботическим агентом, а отсутствие собственной фибринолитической активности ухудшает разрушение тромбов, когда они уже сформированы [16,17]. Кроме того, гепарины также обладают интересной иммуномодулирующей активностью

[18]. Одним из предложенных механизмов является ингибирование различных воспалительных реакций, опосредованных фактором некроза- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), мощным провоспалительным цитокином [19, 20]. В результате быстрые и эффективные действия гепарина делают препарат перспективным против воспаления в дополнение к его антикоагулянтным свойствам.

Помимо ожидаемых эффектов гепаринов на предотвращение образования сгустков путем косвенного ингибирования пути свертывания крови, другие свойства, предоставляемые этими препаратами, могут быть ключом к положительным данным об их эффективности по сравнению с препаратами с одной мишенью. Обострение воспаления, которое также встречается в тяжелых случаях COVID-19, опосредуется, особенно, неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и TNF- $\alpha$  при синдроме высвобождения цитокинов [21, 22]. Исследования подчеркивают, как нацеливание на TNF- $\alpha$  важно для лучшего прогноза против COVID-19-индуцированной цитокиновой дисфункции, поскольку его блокада может уменьшить как воспалительные, так и протромботические биомаркеры [23]. В этом контексте сообщения показали, что как LMWH, так и UFH смягчают TNF- $\alpha$ -индуцированные воспалительные реакции, такие как правильная продукция IL-6 и IL-8 [19, 24, 25]. Этот эффект может проявляться через ингибирование UFH ядерного фактора транскрипции- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), связывающегося с ДНК, что является решающим процессом для широкого спектра сигнальных путей цитокинов [24]. Кроме того, сообщалось, что неантикоагулянтная фракция эноксапарина является частичным ингибитором высвобождения IL-6, что указывает на то, что диапазон сигнализации, назначенный этому цитокину, может быть смягчен в присутствии LMWH [26]. Действительно, ретроспективный обзор показал, что лечение случаев COVID-19 с помощью LMWH снижает перепроизводство IL-6, что является важным терапевтическим выбором, который следует учитывать, когда воспаление и коагулопатии тесно связаны [27].

Исследования также обсуждали, что нарушения провоспалительных агентов, которые составляют каскад комплемента, могут модулироваться во время болезни COVID-19 [28, 29]. Было продемонстрировано, что система комплемента играет роль в индуцированном SARS-CoV-2 эндотелиальном повреждении у макак-резусов [30]. Таким образом, важно подчеркнуть, что UFH и LMWH также связываются с белками комплемента и снижают классическую каскадную активность, таким образом, являясь инициаторами противовоспалительных реакций либо через этот путь [31,32].

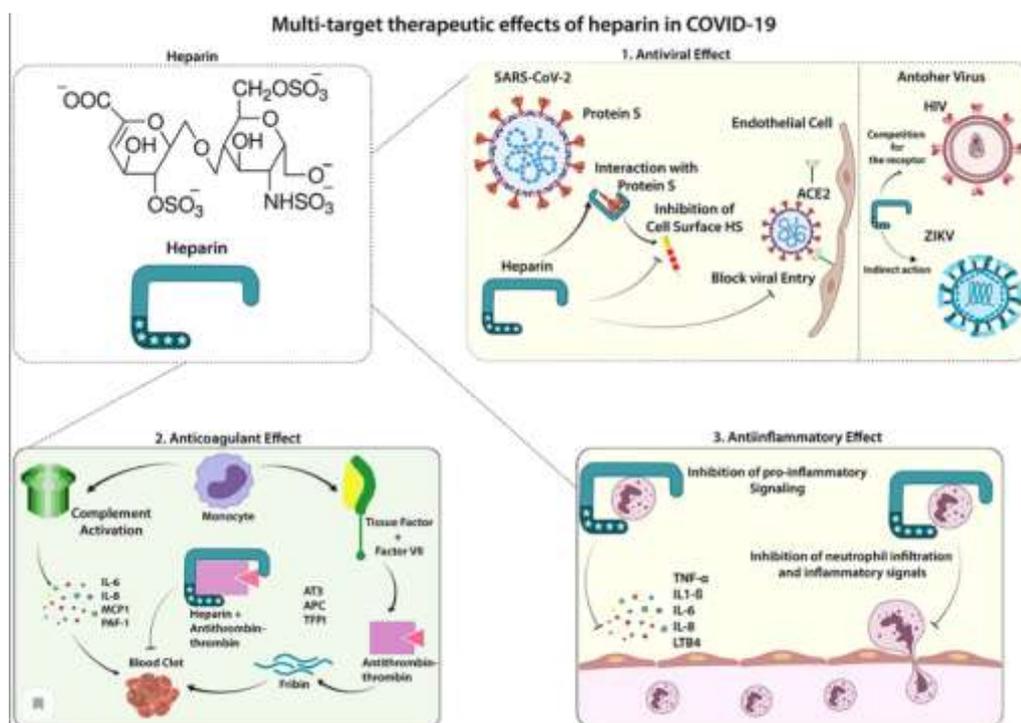


Рис. 1. Терапевтические эффекты гепарина при COVID-19

Инфекция легких SARS-CoV-2 может вызвать системный воспалительный процесс, который также связан с повышенным возникновением прокоагулянтных факторов, обнаруженных в тяжелых случаях COVID-19. Низкомолекулярный гепарин (LMWH) проявляет эффекты 3 основными способами: 1. Противовирусный эффект: вход SARS-CoV-2 в эндотелиальные и эпителиальные клетки зависит от его взаимодействия с поверхностью клетки сульфатом гепарана; таким образом, связывание гепарина с вирусным спайковым белком может ингибировать это

взаимодействие, уменьшая вирусную инвазию клеток. Гепарин показал свое противовирусное действие на другие вирусы, такие как ВИЧ (конкурирующий за рецептор) и ZIKV (непрямое действие, отменяющее индуцированный вирусом цитотоксический эффект).

2. Влияние антикоагулянта: неконтролируемое образование сгустка крови можно контролировать функцией антикоагулянта собственной гепарину, опосредованной взаимодействием гепарина и гликопротеина антитромбин-3 (АТ3), потенцируя инактивацию АТ3 тромбина, существенного фактора для образования тромбов.

3. Противовоспалительное действие: гепарин обладает широко известными противовоспалительными эффектами, главным образом отменяя провоспалительные медиаторы, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6 и LTB<sub>4</sub>, что приводит к снижению миграции и активации иммунных клеток, предотвращая системную воспалительную реакцию. ACE2, ангиотензинпревращающий фермент 2; APC, активированный белок C; АТ3, антитромбин-III; СК, креатинкиназа; CRP, С-реактивный белок; ESR, скорость оседания эритроцитов; HS, гепарансульфат; IL, интерлейкин; LDH, лактатдегидрогеназа; PAI-1, ингибитор активатора плазминогена 1, TF, тканевой фактор, TFPI, ингибитор пути тканевого фактора; TNF, фактор некроза опухоли; VII, фактор VII.

Несмотря на многочисленные описанные функции, антикоагулянтная функция гепарина часто вызывает чрезмерное кровотечение, что ограничивает его клиническое применение. В связи с этим гепарин был разбит на фрагменты, которые имеют среднюю молекулярную массу  $\leq 5000$ . Эти фрагменты LMWH имеют повышенную биодоступность и более длительный период полураспада. Они сохраняют антитромботический эффект гепарина, но производят меньше кровотечений. Это может быть связано с тем, что LMWH обладает сниженной способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, и некоторые предположили, что, хотя LMWH все еще может ингибировать фактор Ха как и гепарин, он теряет способность непосредственно ингибировать активацию тромбина. Было показано, что

LMWH уменьшает образование фибрина после витрэктомии. LMWH стал лучшей альтернативой гепарину, сохранив при этом многие преимущества, которые дает гепарин, особенно в отношении предотвращения образования PVR. В ранних исследованиях на животных включение LMWH в инфузат вовремя витрэктомии успешно снижало частоту PVR-индуцированной тракционной отслойки сетчатки. В дополнение к описанному эффекту, LMWH также уменьшал количество фибрина в глазу после витрэктомии у кролика и увеличивал прозрачность роговицы после операции. Что еще более важно, частота послеоперационного кровоизлияния в стекловидное тело, по видимому, не увеличивалась.

Ливерпульский университет составил список лекарственных взаимодействий. Низкомолекулярный гепарин (LMWH) или UFH у госпитализированных критически больных пациентов предпочтителен из-за более короткого периода полувыведения и меньшего количества взаимодействий между лекарственными средствами по сравнению с прямыми пероральными антикоагулянтами. Регулярные потребители варфарина, которые не могут получить мониторинг МНО во время изоляции, могут быть кандидатами на прямую пероральную антикоагулянтную терапию, но пациенты с механическими клапанами сердца, желудочковыми вспомогательными устройствами, клапанной фибрилляцией предсердий, синдромом антифосфолипидных антител или лактацией должны продолжать лечение варфарином. НМГ или НФГ остаются антикоагулянтами выбора при беременности [2].

Также в образовательной и исследовательской больнице Гюльхане в Анкаре, Турция, с 18 марта по 3 мая 2020 года было проведено исследование. В нем приняли участие 413 пациента (204 мужчина и 209 женщина). Было выявлено, что пациенты, получавшие низкомолекулярный гепарин, имели значительно более высокие маркеры свертывания крови, такие как d-димер и количество тромбоцитов, чем пациенты, не получавшие низкомолекулярный гепарин (LMWH). Количество переводов в отделение интенсивной терапии

(ОИТ) и более длительный срок пребывания в больнице чаще наблюдались у пациентов, не получавших НМГ [3]. Из этого можно сделать вывод, что раннее антикоагулянтное лечение относительно более высокими дозами НМГ может улучшить клинический исход пациентов с Covid-19 и сократить продолжительность пребывания в больнице. Таким образом, благодаря этому исследованию значимость антикоагулянтной терапии возвысилась.

Еще одно исследование, доказавшее эффективность гепарина и антикоагулянта, было проведено в больнице «*The Lancet*» в Бразилии. Ренато Лопес и его коллеги [10] сообщили о результатах исследования действия терапевтической и профилактической антикоагуляции для пациентов, госпитализированных с COVID-19. 615 пациентов (средний возраст 56·6 лет [SD 14·3]; 368 [60 %] мужчины и 247 [40 %] женщин), поступившие в больницы Бразилии с подтвержденным COVID-19 и повышенной концентрацией D-димера, были рандомизированы для терапевтической или профилактической стратегии антикоагуляции. Терапевтической стратегией (311 пациентов) была либо терапевтическая доза ривароксабана (20 мг или 15 мг ежедневно), либо расширенный ривароксабан после выписки (20 мг ежедневно) до 30 дней, если он клинически стабилен; или эноксапарин (1 мг/кг два раза в день) или нефракционированный гепарин в больнице, если клинически нестабильно. 280 (90 %) пациентов в терапевтической группе получали ривароксабан. Профилактическая стратегия антикоагуляции (304 пациента) состояла из стандартного стационарного эноксапарина или нефракционированного гепарина в профилактической дозе, и 38 (13 %) также получали гепарин в течение 30 дней после выписки по усмотрению лечащего врача. Медиана времени от появления симптомов до госпитализации составила 8·0 дней (IQR 6·0-10·0) и от госпитализации до рандомизации прошло 2·0 дней (1·0-3·0). 460 (75 %) пациентов нуждались в кислородной поддержке, а 510 (83 %) получали системные кортикостероиды в исходном состоянии.

Бразильские исследователи из исследования действия заслуживают

признания за проведение этого важного исследования, которое вносит новую информацию для ведения пациентов с COVID-19. Стратегия лечения ривароксабаном в стационаре и после выписки не превосходит использование профилактического гепарина только в стационаре, подчеркивая, что выбор препарата, дозы и времени приема антикоагулянта важны. Неясно, уменьшили ли улучшения в лечении системные кортикостероиды и противовирусные препараты тромбовоспаление. Аналогичным образом, критерии госпитализации могут варьироваться от региона к региону и на разных стадиях пандемии, влияя на риск как тромботических, так и смертельных исходов. Гепарин, в отличие от других антикоагулянтов, обладает противовоспалительным и, возможно, прямым противовирусным действием [11].

Также возможно, что доза ривароксабана в дозе 20 мг является субоптимальной у пациентов, госпитализированных с высоко коагулопатическим тромбозом инфекции SARS-CoV-2, приводящей к микрососудистому тромбозу, поскольку 15 мг два раза в день используется для острого лечения венозной тромбоземболии; однако кровотечение уже заметно увеличилось. Дополнительные 30 дней антикоагуляции после выписки могут не принести никакой пользы и нанести вред только пациентам с COVID-19, которые очистили вирус и дожили до выписки из больницы. Специальное рандомизированное исследование продолжается в популяции после выписки.

Тяжелые случаи COVID-19 характеризуются интенсивным воспалением и наличием тромботических событий. Обострение воспаления, которое опосредует характерный цитокиновый шторм, наблюдаемый при тяжелом COVID-19, и сгустки крови в легких, которые могут поставить под угрозу оксигенацию, приводят к ухудшению клинических исходов инфекции SARS-CoV-2. Несколько недавних сообщений продемонстрировали благотворное влияние использования гепарина/низкомолекулярного гепарина и кортикостероидов, таких как дексаметазон, на смертность при COVID-19.

Благоприятный и успешный эффект гепарина, лежащего в основе

лечения пациентов с COVID-19, может быть объяснен не только его антикоагулянтными свойствами, но и его неантикоагулянтными механизмами, которые включают противовирусные и противовоспалительные действия, такие как (I) снижение проникновения клеток-хозяев SARS-CoV-2, (II) ингибирование провоспалительных цитокинов и хемокинов, (III) ингибирование проницаемости сосудов и миграции лейкоцитов.

Несмотря на противоречивую роль кортикостероидов в лечении тяжелых инфекционных заболеваний, несколько клинических исследований предоставили все больше доказательств того, что дексаметазон может широко функционировать в качестве доступного лечения для наиболее тяжелобольных пациентов с COVID-19. Тем не менее, многие клинически важные вопросы остаются открытыми, и определение оптимального периода начала, дозировки и продолжительности лечения дексаметазоном может быть рассмотрено, чтобы избежать серьезных побочных эффектов во время лечения COVID-19.

В то время как UFH или LMWH показаны в качестве профилактических средств для начальной фазы заболевания, которые могут ухудшить образование сгустков в дополнение к отмене проникновения вирусных клеток, дексаметазон следует назначать только в тяжелых случаях, когда заболевание достигает сильно воспалительного состояния. Принимая это во внимание, мы предполагаем, что многостороннее воздействие гепарина в качестве противовирусного, антитромботического и противовоспалительного препарата на ранней стадии COVID-19 может значительно снизить потребность в лечении дексаметазоном на начальной стадии этого заболевания. Если стандартное лечение гепаринами не помогает защитить от тяжелой болезни, дексаметазон должен применяться в качестве мощного противовоспалительного средства, останавливающего неконтролируемое и обостряющееся воспаление.

В целом, ассоциация антикоагулянта гепарина и кортикостероида дексаметазона может быть очень эффективным и многообещающим

терапевтическим инструментом для предотвращения осложнений COVID-19 при использовании у тяжелобольных пациентов.

#### Список литературы

1. Journal «The Lancet» Volume 397, ISSUE 10291, P. 2226-2228, June 12, 2021.
2. American society of hematology «COVID-19 and VTE-Anticoagulation» (February 2, 2022).
3. Journal «Research Gate» The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients November 2020.
4. Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 Infection – CanadiEM.
5. Klok F.A, Kruijff M.J.H.A, van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* . 2020; 191: 145-147.
6. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., Bouman C.C.S., Beenen L.F.M., Kootte R.S., Heijmans J., Smits L.P., Bonta P.I., van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 1995-2002.
7. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G.S., Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol.* 2020; 189: 846-847.
8. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 1421-1424.
9. Fletcher-Sandersjö A., Bellander B.M. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thromb. Res.* . 2020; 194: 36-41.
10. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and

elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021; 397: 2253-2263.

11. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020; 319: L211-L217.

12. Hoffer A. The discovery of heparin. *J Orthomol Med*. (1993) 8:133.

13. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am*. (2003) 17:313–41. doi: 10.1016/S0889-8588(02)00091-6.

14. Sancar Eke SN. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Emerg Trauma Shock*. (2011) 4:97–102. doi: 10.4103/0974-2700.76843.

15. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and osteoporosis. *Int J Mol Sci*. (2019) 20:5275–87. doi: 10.3390/ijms20215275.

16. 25. Oduah EI, Linhardt RJ, Sharfstein ST. Heparin: past, present, and future. *Pharmaceuticals*. (2016) 9:1–12. doi: 10.3390/ph9030038.

17. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. (2013) 1:83–97. doi: 10.1007/s40138-013-0014-6.

18. Ludwig R. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation. *Curr Drug Discov Technol*. (2009) 6:281–9. doi: 10.2174/157016309789869001.

19. 28. Salas A, Sans M, Soriano A, Piqué JM, Panés J, Reverter JC, et al. Heparin attenuates TNF- $\alpha$  induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut*. (2000) 47:88–96. doi: 10.1136/gut.47.1.88.

20. Wan MX, Zhang XW, Törkvist L, Thorlacius H. Low molecular weight heparin inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced leukocyte rolling. *Inflamm Res*. (2001) 50:581–4. doi: 10.1007/PL00000237.

21. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*.

(2020) 395:1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

22. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* (2020) 111:2–9. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.

23. 43. Robinson PC, Richards D, Tanner HL, Feldmann M. Accumulating evidence suggests anti-TNF therapy needs to be given trial priority in COVID-19 treatment. *Lancet Rheumatol.* (2020) 2:e653–5. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30309-X.

24. Spratte J, Meyer zu Schwabedissen H, Endlich N, Zygmunt M, Fluhr H. Heparin inhibits TNF- $\alpha$  signaling in human endometrial stromal cells by interaction with NF- $\kappa$ B. *Mol Hum Reprod.* (2013) 19:227–36. doi: 10.1093/molehr/gas060.

25. Zhang N, Zhan Y, Shi P, Ye Y, Li J, Zhao L, et al. LMWH inhibits TNF- $\alpha$  and IL-6 in placental villous explants and its effects are attenuated by TLR-4/NF- $\kappa$ B p65 blocking in JEG-3 cells. *Int J Clin Exp Med.* (2018) 11:674–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.05959.x.

26. Shastri MD, Stewart N, Horne J, Peterson GM, Gueven N, Sohal SS, et al. In-vitro suppression of IL-6 and IL-8 release from human pulmonary epithelial cells by non-anticoagulant fraction of enoxaparin. *PLoS ONE.* (2015) 10:1–23. doi: 10.1371/journal.pone.0126763.

27. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai FEI, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study. *Clin Transl Sci.* (2020) 13:1087–95. doi: 10.1101/2020.03.28.20046144.

28. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* (2020) 20:343–4. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.

29. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* (2020) 220:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

30. Aid M, Busman-Sahay K, Vidal SJ, Maliga Z, Bondoc S, Starke C, et al. Vascular disease and thrombosis in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell*. (2020) 183:1–13. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.005.

31. Oberkersch R, Attorresi AI, Calabrese GC. Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. *Thromb Res*. (2010) 125:e240–5. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.030.

32. Haining Yu, Eva M. Munoz, R. Erik Edens RJL. Kinetic studies on the interactions of heparin and complement proteins using surface plasmon resonance. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. (2014) 23:1–7. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.08.003.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОТОРЫХ НЕ ДОКАЗАНА**

Тамилина Н. Е, Рожненко Д. В.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Береговых Г. В.

**Аннотация:** Растущая необходимость в достоверной критической оценке медицинской информации, определении ее надежности стала причиной появления около 50 лет назад доказательной медицины. Однако до сих пор приходится сталкиваться с сомнительной информацией, получаемой из различных источников, в том числе и из научных статей. На фармацевтическом рынке имеется большое количество препаратов с недоказанной эффективностью, не прошедшие должные испытания и не доказавшие эффективность.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, эффективность, исследование, Арбидол, кагоцел, ритонавир.

# MEDICINES, THE EFFECTIVENESS OF WHICH HAS NOT BEEN PROVEN

Tamilina N. E., Rozhnenko D. V.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Beregovykh G. V.

**Abstract:** The growing need for a reliable critical assessment of medical information and the determination of its reliability caused the emergence of evidence-based medicine about 50 years ago. However, we still have to deal with questionable information obtained from various sources, including scientific articles. There are a large number of drugs with unproven efficacy on the pharmaceutical market. Ключевые слова: лекарственные средства, эффективность, исследования, Арбидол, Кагоцел, Ритонавир.

**Keywords:** medicines, efficacy, research, Arbidol, kagocel, ritonavir.

## **Введение**

Для доказательства эффективности лекарственного препарата необходимо провести клинические испытания: тестирование препарата на клетках в пробирках (in vitro) и на животных (in vivo). В случае успешного прохождения первого этапа, переходят к исследованию действия на человеке, в которых принимают участие тысячи как здоровых, так и страдающие конкретным заболеванием добровольцев.

На заключительных этапах эксперты принимают решение о рекомендации для лечения конкретного заболевания и уровне эффективности (от А до D). На исследования расходуется очень большое количество денег и времени, что не выгодно производителю, именно поэтому так много лекарственных препаратов с недоказанной эффективностью [1].

Цель исследования – анализ лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке, эффективность которых не доказана.

### **Объекты и методы исследования**

Анализ литературные источники и интернет-ресурсов.

### **Результаты и их обсуждение**

В наше время на фармацевтическом рынке имеется актуальная проблема большого количества препаратов с недоказанной эффективностью, (на них за 2021 г. государство потратило более 1 млрд. руб.) [4]. С момента начала пандемии было множество сведений, что данную малоизученную коронавирусную инфекцию способны вылечить препараты, которые не прошли должные испытания и не показали свою эффективность не только против коронавируса, но и других, более известных заболеваний. После чего потребители начали скупать эти лекарства в аптеках, а медицинские организации закупали в больших количествах.

В России лидерами на фармацевтическом рынке являются противовирусные. DSMGroup провели исследование и выявили, что 2 из 10 самых продаваемых лекарств в нашей стране являются препараты от ОРВИ, среди них такие препараты как: «Кагоцел», «Ингавирин», «Арбидол». Ни одно из этих лекарств не имеет доказанной по международным стандартам эффективности [3].

Во время пандемии препарат «Арбидол» попал в рекомендации Минздрава РФ, не смотря на, что Форумный комитет Российской академии медицинских наук рекомендовал изъять его из перечня лекарств, как устаревший препарат с недоказанной эффективностью.

В отличие от вышеупомянутых «Кагоцела» и «Ингавирина», «Арбидол» является устаревшим препаратом, он был изобретён в 1974 году и, казалось бы, должен был исследован достаточно хорошо, но единственное серьёзное рандомизированное клиническое исследование было по каким-то причинам прервано.

В настоящее время больным с признаками ОРВИ, которые обращаются в амбулаторные учреждения, не зависимо от поставленного диагноза, будь это ОРЗ или коронавирус, назначается Арбидол несмотря на то, что доказательных испытаний проведено не было.

В марте 2021 года был проведен эксперимент, в ходе которого 35 пациентов с Covid-19 принимали «Арбидол», 34 – комбинацию «Лопинавир + Ритонавир», а 17 пациентам противовирусные препараты не назначались. В результате данного исследования не были выявлены существенные изменения в течение болезни пациентов. У 23,5 % пациентов, которые принимали комбинацию «Лопинавир + Ритонавир» и у 9 % принимавших «Арбидол», данное заболевание перешло из умеренной формы в тяжёлую. Среди пациентов, которые не принимали иммуномодуляторы – 11 %. Также, врачи выявили побочные эффекты у тех пациентов, кто принимал противовирусные, в виде диареи, тошноты, снижения аппетита. У пациентов, не принимавших противовирусных, вышеперечисленных состояний не наблюдалось [2].

Такие препараты как «Арбидол», «Лопинавир», «Ритонавир» включили в рекомендации Минздрава Российской Федерации для лечения COVID-19 (последнее вследствие исключили из-за неэффективности 3 сентября 2020г.) Но в данной рекомендации сказано об отсутствии достоверных данных эффективности данных лекарственных средств [5].

«Мы не можем утверждать, что «Арбидол» – пустышка, но можем с уверенностью говорить, что доказательств его эффективности нет, и по какой-то причине производитель на протяжении многих лет не проводит качественные исследования препарата» – цитата Ашихмин Ярослав [2].

20 марта 2020 г. Департамент здравоохранения Москвы публикует пособие по лечению и профилактике COVID-19, в котором «Кагоцел» рекомендуется в качестве лекарства для профилактики. «Проводится семидневными курсами. Два дня по две таблетки один раз в день, перерыв пять дней, затем курс необходимо повторить. Продолжительность цикла

профилактики от одной недели вплоть до нескольких месяцев», – говорится в пособии.

Следуя этим рекомендациям, медицинские учреждения провели закупку данного лекарственного средства: с 20 марта прошло около 180 аукционов на общую сумму > 26 млн рублей [4].

Вице-президент Общества специалистов доказательной медицины Василий Власов отмечает, что данных о рандомизированных исследованиях (РКИ) «Кагоцела» в международных источниках нет. В Российских источниках упоминается лишь два исследования, но к ним имеются претензии:

- малое количество участников исследования 80 и 60 (учитывая, что в международных стандартах количество участников должно быть 3000 человек и более)

- испытуемые были уведомлены о том, какой препарат проходит исследование

- у 70 % участников первого этапа исследования повышенная температура тела нормализовалась в первый же день приёма исследуемого препарата несмотря на то, что он не жаропонижающий [3].

Ставится по сомнение и безопасность Кагоцела, ведь действующими веществами являются карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) и госсипол.

Госсипол является токсичным, подавляет сперматогенез, в результате исследования было выявлено появление бесплодия, являющимся необратимым (20 случаев из 100).

### **Выводы**

Количество лекарственных средств на фармакологическом рынке эффективность которых ставится под вопрос с каждым годом становится все больше и затраты на них также увеличиваются.

Чтобы в аптеках были качественные, эффективные и безопасные препараты необходимо проводить более тщательные исследования, а также усилить контроль по выдаче лицензий на лекарственные препараты.

Список литературы

1. Халахин В. В., Береговых Г. В., Денисова С. В., Третьяк В. М., Федорова Ю. С., Хромова Н. Л. Роль электронной среды в изучении дисциплины «фармакология» // В сборнике: Качественное профессиональное образование: современные проблемы и пути решения. материалы XIII научно-методической онлайн конференции с международным участием. – 2021. – С. 371-378.

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации: сайт – URL: <https://minzdrav.gov.ru/>

3. Межрегиональная общественная организация "Общество фармакоэкономических исследований": сайт – URL: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=formular&mod2=db1&mod3=db2>

4. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок: сайт - URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>

5. Справочник лекарственных средств: сайт – URL: <https://www.vidal.ru/>

## **СТРЕСС КАК ФАКТОР ОЖИРЕНИЯ**

Тамилина Н. Е., Рожненко Д. В., Калинина А. Ю.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – д-р мед. наук, профессор Будаев А. В.

**Аннотация:** В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных заболеваний. Им страдают около 775 миллионов людей. Одной из ведущих причин ожирения является стресс, который нарушает гомеостаз, состояние нервной системы и способствует накоплению жира в организме.

**Ключевые слова:** ожирение, патогенез, стресс, статистика, избыточный вес, кортизол.

## **STRESS AS A FACTOR OF OBESITY**

Tamilina N. E. Rozhnenko D. V. Kalinina A. Yu.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Doctor of Medical Sciences, professor Budaev A. V.

**Abstract:** Obesity is now one of the most common diseases. It affects about 775 million people. One of the leading causes of obesity is stress, which disrupts homeostasis, the nervous system and contributes to the accumulation of fat in the body.

**Keywords:** obesity, pathogenesis, stress, statistics, overweight, cortisol.

### **Введение**

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире лишний вес имеет большая часть населения. Проблема ожирения рассматривается даже в бедных странах, в которых преобладает голод, а тем более в промышленно развитых странах, причины этого кроются в наличии метаболических нарушений в организме, которые и приводят к отложению и накоплению избыточного количества жира.

### **Объект исследования**

Люди, имеющие избыточную массу тела.

### **Материалы и методы исследования**

Литературные данные и интернет ресурсы.

### **Результаты и их обсуждение**

Избыточный, лишний вес (ожирение) – хроническое разнохарактерное заболевание, основными характеристиками являются избыточное накопление жировой ткани в организме (мужчины не менее 20 %, женщины – 25 % массы тела; (ИМТ) – более 25-30).

Рассмотрим классификацию, согласно которой выделяют 6 основных типов ожирения:

1. Ожирение от переедания;
2. «Стрессовое» ожирение;

3. Глютеновое ожирение;
4. Атерогенный метаболический дисбаланс;
5. Ожирение венозных каналов;
6. Ожирение «бездействия» (характерно для бывших спортсменов).

В большинстве случаев недооценивается способность ожирения отрицательно влиять на возникновение, течение и эффективность лечения заболеваний, развившихся на фоне избыточного веса. Больные получают медицинскую помощь только по поводу уже имеющейся сопутствующей патологии, им не проводится лечение, которое было бы направлено на снижение массы тела, что способствовало бы предупреждению осложнений.

Расстройство контроля аппетита и поддержания массы тела – два основных аспекта, которые сопровождают ожирение. Выделяют факторы, в основе которого лежит развитие ожирения: генетические, демографические, социально-экономические, психологические и поведенческие.

Также не вызывает сомнения роль наследственно-конституциональной предрасположенности.

Рассмотрим подробнее «стрессовое ожирение», поскольку одним из главных факторов избытка массы тела является психологическое состояние человека. Стресс – общая реакция организма на воздействие (физическое или психологическое), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом). В состоянии стресса организм расходует много энергии, которую необходимо восполнять, а первый шаг к тому – высококалорийная пища. Главным компонентом патогенеза стрессового ожирения является кортизол.

Во время того, как наш организм испытывает стресс, происходит высвобождение гормона кортизола, который выполняет важную роль в процессе адаптации к стрессу, но при этом вызывает сбои в обмене веществ, а также способствует накоплению жира в организме человека.

Функция кортизола – доставка глюкозы в кровь, спазм венозных сосудов в некоторых участках (например, в ЖКТ, что ведёт к диспепсии), увеличению

давления и стимуляции аппетита. В следствие этого многие люди прибавляют в весе (или же не могу снизить его) в состоянии стресса.

Психологические факторы ожирения преобладают у 95 % людей с избыточным весом:

#### 1. Стрессовые ситуации:

На подсознательном уровне еда создает ощущение безопасности. Чувство насыщения блокируется, и человек начинает поглощать пищу бесконтрольно. Это ведёт к зависимости от пищи.

#### 2. Депрессивное настроение и лишний вес:

Согласно последним исследованиям около 60% людей с лишним весом имеют скрытые формы легкой депрессии. При этом, пониженный фон настроения приводит к перееданию - лишнему весу, а с набором килограммов и снижением активности появляется легкая депрессия.

#### 3. Хроническая усталость:

Ненормированный рабочий день, повышенные требования к себе могут приводить к хронической усталости: к отсутствию сил, вялости и другое. При этом, человек не хочет изменять темп жизни и начинает больше есть пытаясь получить через еду дополнительную энергию.

#### 4. Использование пищи в непищевых целях:

В поиске эмоций человек часто обращается к пище - либо для получения удовольствия, положительных эмоции (радость — надо поесть), либо когда нужно в себе эмоцию подавить, заглушить (скука, волнение, раздражение, одиночество).

#### 5. Статус:

Выражается в потребности человека в доминировании, в признании и в уважении. Когда человеку не хватает социального статуса (например, человек занял высокопочитаемую должность) или психологической гибкости он бессознательно становится больше.

Согласно статистическим данным, в настоящее время более чем четверть (2,1 млрд) населения всех стран страдают от избыточного веса, и

около 775 миллионов людей страдают ожирением, среди них 650 миллионов взрослых, что определяется как индекс массы тела (ИМТ) в течение 30 лет. Во всем мире также насчитывается около 125 миллионов страдающих ожирением детей и подростков.

Выделяют 5 ведущих стран по численности людей, страдающих ожирением:

1. Соединенные Штаты Америки – 109 342 839;
2. Китай – 97 256 700;
3. Индия – 65 619 826;
4. Бразилия – 41 857 656;
5. Мексика – 36 294 881.

Статистические данные по России: приблизительно 60 % населения старше 18 лет имеет избыточный вес, среди них 25 % – страдают ожирением. Среди подростков и детей более 2,7 млн имеет избыточный вес. Выделяют топ-5 регионов по количеству людей с ожирением (на 1000 человек):

1. Алтайский край – 55,39;
2. Ямало-Ненецкий АО – 35,27;
3. Тюменская обл. – 28,60;
4. Курганская обл. – 27,14;
5. Самарская обл. – 26,67.

Самые низкие показатели заболеваемости наблюдаются в Еврейском АО (6,85), Калининградской области (6,65), Кабардино-Балкарии (6,18), Москве (6,07) и в Приморском крае (5,49).

### **Заключение**

Известно, что ожирение – это одно из самых распространенных хронических заболеваний в стране и мире, поскольку каждый четвертый человек имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения. Везде стремительно отмечается увеличение больных с ожирением как среди взрослого, так и среди детского населения. С быстрым и стабильным распространением болезни ожирения по планете множатся и усугубляются

связанные с ним тяжелые соматические заболевания – сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, онкологические заболевания и другие, которые приводят к стремительному ухудшению качества жизни и преждевременной смертности.

#### Список литературы:

1. Картелишев, А. В. Актуальные проблемы ожирения у детей и подростков / А.В. Картелишев, А.Г. Румянцев, Н.С. Смирнова. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 280 с.

2. Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения особого типа «Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики»: сайт – URL: <http://ocmp.belzdrav.ru/>

3. Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., Ким О. Т., Неймарк А. Е. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силиция-Полиграф». 2021. – с. 174.

## **АКТИВАЦИЯ ЭНДОКАННАБИНОИДНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ**

Тулуш А-Х. Ш., Панченко О. М.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Эпилептический статус – опасное и жизнеугрожающее состояние. Приступы часто имеют внезапное начало и обычно прекращаются спонтанно. После окончания припадка часто возникает период сонливости или спутанности сознания, который связан с истощением организма и разрушением клеток нервной системы. И в связи с этим необходимо

использование как привычных средств, так и новых методов лечения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический статус, эписетус, височная эпилепсия, каннабиноиды, эндоканнабиноидная система, эндоканнабиноиды, CB1 рецепторы, анандамид, URB597.

## **ACTIVATION OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM OF THE BRAIN IN STATUS EPILEPTIC**

Tulush A-Kh. Sh., Panchenko O. M.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

*Scientific supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate*

*Professor Khalakhin V. V.*

**Abstract:** Status epilepticus is a dangerous and life-threatening condition. Attacks often have a sudden onset and usually stop spontaneously. There is often a period of drowsiness or confusion after the seizure ends, which is associated with the exhaustion of the organism and the destruction of the cells of the nervous system. And in this regard, it is necessary to use both conventional medicines and new methods of treatment.

**Keywords:** Epilepsy, status epilepticus, status epilepticus, temporal lobe epilepsy, cannabinoids, endocannabinoid system, endocannabinoids, CB1 receptors, anandamide, URB597.

Эпилепсия (от греч. *epilepsia* – схватывание) – хроническая болезнь, обусловленная поражением головного мозга, проявляющаяся повторными судорожными или другими приступами (припадками) и сопровождающаяся разнообразными изменениями личности. Эта болезнь обусловлена аномальными синхронизированными разрядами корковых нейронов мозга, приводящими к судорожным припадкам и изменениям психического состояния [1].

Эпилептический статус (эпистатус) – это состояние, при котором эпилептические припадки следуют один за другим (обычно более 30 минут), и в промежутках между припадками больной не приходит в сознание. Статус может возникать как осложнение эпилепсии или быть её манифестным проявлением [8].

**Цель исследования** – изучить и проанализировать литературные данные и интернет-ресурсы, посвященные стандартным и экспериментальным методам лечения эпилептического статуса.

### **Материалы и методы исследования**

Материалами исследования являются книги и статьи, посвященные лечению эпилептического статуса. Методы исследования – анализ, сравнение и синтез информации.

### **Результаты и их обсуждение**

Рефрактерный эпилептический статус (RSE) – состояние, при котором у пациентов внезапно возникают длительные или очень частые приступы, которые не отвечают на терапию стандартными противоэпилептическими препаратами (ПЭП) [5].

Эпилептический (судорожный) припадок (ЭС) – неспецифическая реакция головного мозга на нарушения различной природы в виде парциальных (фокальных, локальных) или генерализованных судорожных приступов [5].

В основе всех форм эпилепсии лежат чрезмерные пароксизмальные нейронные разряды, приводящие к избыточному возбуждению и/или недостаточному торможению в определённом участке головного мозга. Такая электрическая активность распространяется в соседние зоны и к мышцам, вызывая конвульсии. В возникновении судорожной активности задействованы возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы, изменения потенциал-зависимых ионных каналов, а также изменения локальных концентраций ионов. Соответственно механизм развития ЭС является универсальным процессом и не зависит от патологии, которая стала

его первопричиной [4].

На сегодняшний день применяется только поддерживающая паллиативная терапия, которая направлена на облегчение состояния больного и купирование судорожных приступов. Для купирования судорожного припадка возможно использование препаратов вальпроевой кислоты для внутривенного введения (конвулекс для в/в медленного болюсного введения или для в/в инфузии рекомендуется в дозе 0,5-1,0 мг/кг массы тела/ч.). Для купирования судорог при эпилептическом статусе у детей используют защечный раствор мидазолама, либо ректальный раствор диазепама. Медикаментозное лечение нацелено на устранение эпилептического припадка, но у такого способа лечения много побочных эффектов (угнетение сознания, ухудшение концентрационной способности, нарушение внимания и т.д.) [5].

Существует малоизученный способ купирования приступов при помощи препаратов на основе каннабиноидов, которые содержатся в конопле. Организм животных и человека также производит каннабиноиды, которые называют «эндоканнабиноиды». Эндоканнабиноиды поддерживают гомеостаз мозга, модулируют высвобождение возбуждающих и тормозящих нервную систему веществ. Они участвуют также в регуляции иммунной системы организма. Эндоканнабиноиды оказывают противосудорожное воздействие при эпилепсии. Их воздействие было изучено на модели височной эпилепсии (эпилептическом статусе) [6].

При височной эпилепсии очаги перевозбуждения локализируются в височной доле. В случаях тяжелых форм эпилепсии и формирования фармакорезистентности хирургическим путем удаляется гиппокамп, после чего пациенты становятся полностью неспособными к запоминанию новой информации [7]. Гиппокамп – это парная структура, расположенная в височных отделах полушарий головного мозга. Эта часть мозга отвечает за формирование краткосрочной памяти и последующий ее перевод в долгосрочную [8].

Ученые ИТЭБ РАН (Института Теоретической и Экспериментальной биофизики) изучили воздействие эноканнабиноидной системы на организм при эпилепсии. У экспериментальных крыс вызвали эпилептический статус посредством введения нейротоксина (каиновая кислота), провоцирующего развитие судорожных состояний. В результате были выявлены две группы животных в зависимости от силы эпилептического статуса. Первая группа – это животные с конвульсивными судорогами, у которых после приступа погибало около 81,4 % нейронов в гиппокампе. Вторая группа – животные с неконвульсивными судорогами, у них гибло 72,9 % нейронов гиппокампа. При сравнении выживших пирамидных нейронов гиппокампа «больных» животных с нейронами здоровых крыс стало известно, что повреждаются многие органеллы нейронов (цистерны ЭПС, рибосомы, митохондрии), меняется форма ядра и положение хроматина, укорачиваются дендриты и распадаются на отдельные части микротрубочки внутри дендритов. Повреждения данных ультраструктур оказывают серьезное воздействие на дальнейшие функциональные способности нервных клеток [7].

Для того чтобы уменьшить повреждения нейронов после судорожного приступа ученые предложили использовать вещество URB597, которое блокирует активность фермента, разрушающего один из эндоканнабиноидов – анандамид. Анандамид активирует CB1 рецепторы, расположенные на нейронах центральной нервной системы и способствует снижению гиперактивности. Но в головном мозге также присутствует вещество, разрушающее анандамид – гидролаза амида жирных кислот (FAAH – fatty acid amide hydrolase inhibitor). Ученые предположили, что если заблокировать действие гидролазы, то воздействие анандамида продлится, что благоприятно отразится на нормализации электрической активности в мозге после судорожного приступа. Вещество URB597, ингибирующее действие гидролазы амида жирных кислот, вводили экспериментальным крысам через 24 часа после эпилептического статуса. Обосновано это было тем, что у больных эпилепсией нет возможности немедленно обратиться за специализированной помощью. И

после введения данного вещества у крыс с неконвульсивными припадками количество разрушенных нейронов было значительно меньше (37,4 % по сравнению с 81,4 %) и ультраструктура сохранившихся клеток была похожа на клетки здоровых животных [7].

Таким образом, аналоги психоактивных веществ, содержащихся в конопле (*Cannabis*), могут помогать против эпилепсии. Однако, в отличие от растительных каннабиноидов, эти соединения производятся самим организмом и не вызывают психотропного эффекта и толерантности рецепторов.

### **Вывод**

Современная медицина не имеет возможности полностью вылечить эпилептический статус имеющимися препаратами и методами. И синтетические активаторы эндоканнабиноидов организма это новый и малоизученный подход к лечению височной эпилепсии. Разработка новых стратегий лечения фармакологически резистентных форм эпилепсии может помочь уменьшить повреждения, наносимые клеткам мозга во время приступов, и открывает новые возможности для терапии этого заболевания.

### **Список литературы**

1. Гусев Е. И. Эпилепсия и ее лечение / Е. И. Гусев, Г. Н. Авакян, А. С. Никифоров. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 320 с.
2. Импульс beta: [сайт] / пресс-центр МФТИ, 2022 – URL: [https://mipt.ru/newsblog/lenta/aktivatsiya\\_vnutrennikh\\_resursov\\_mozga\\_mozhet\\_pomoch\\_v\\_lechenii\\_epilepsii](https://mipt.ru/newsblog/lenta/aktivatsiya_vnutrennikh_resursov_mozga_mozhet_pomoch_v_lechenii_epilepsii) (дата обращения: 27.03.2021). – Текст: электронный.
3. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при судорожном синдроме, эпилептическом статусе. Авторы: Шулешова Н. В., Мельникова Е. В., Скоромец А. А., Вознюк И. А. – URL: <https://monikismp.ru/files/.pdf> (дата обращения: 19.03.2021) – Текст: электронный.
4. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у

взрослых и детей. Год утверждения: 2021. Разработчик клинической рекомендации: Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии, Союз реабилитологов России – URL: <https://nrcpn.ru/doc/2021/kr-epilepsiya.pdf> (дата обращения: 19.03.2021) – Текст: электронный.

5. Научная электронная библиотека «КиберЛенинка»: [сайт]. – URL <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichnyy-refrakternyy-epilepticheskiy-status-norse-obzor-literatury-i-opisanie-klinicheskogo-sluchaya/viewer> (дата обращения: 26.03.2021) – Текст: электронный.

6. ТАСС: информационное агентство России: [сайт]. – Москва, 1999 – обновляется в течение суток. – URL <https://nauka.tass.ru/nauka/4113270> (дата обращения: 27.03.2021). – Текст: электронный.

7. ФГБУН ИТЭБ РАН: официальный сайт. – URL: <https://iteb.ru/press-center/press-releases/rossiyskie-uchenyepredlagayutnovyyupodkhoddliya/> (дата обращения: 27.03.2021). – Текст: электронный.

8. Эпилептический статус [Электронный ресурс]: Википедия. Свободная энциклопедия. – URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Эпилептический\\_статус](https://ru.wikipedia.org/wiki/Эпилептический_статус) (дата обращения: 26.03.2021). – Текст: электронный.

## **ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ**

Феоктистова Ю. Ю., Цыганкова В. А.

*Кафедра фармакологии*

*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. фарм. наук, доцент Халахин В. В.

**Аннотация:** Гемостатические средства используются для остановки кровотечения стоматологами. Они нужны не только для предотвращения серьезных кровопотерь, но и для облегчения работы врача с ротовой полостью пациента. Подбор тех или иных препаратов помогает также снизить риск возникновения воспалений и гематом. Гемостатики применяются стоматологами терапевтами, ортопедами, ортодонтами, хирургами и имплантологами.

**Ключевые слова:** гемостатические средства (гемостатики), остановка кровотечения, стоматология, лекарственные средства, удаление зуба, альвеолит.

## **HEMOSTATIC AGENTS USED AFTER TOOTH EXTRACTION SURGERY AND ITS COMPLICATIONS**

Feoktistova Yu. Yu., Tsygankova V. A.

*Department of Pharmacology*

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Scientific supervisor – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Khalakhin V. V.

**Abstract:** Hemostatic agents are used by dentists to stop bleeding. They are needed not only to prevent serious blood loss, but also to facilitate the doctor's work with the patient's oral cavity. The selection of certain drugs also helps to reduce the risk of inflammation and bruising. Hemostatics are used by endodontists, orthopedists, orthodontists, surgeons and implantologists.

**Keywords:** Hemostatic agents (hemostatics), stop bleeding, dentistry, medicines, tooth extraction, alveolitis.

Кровоостанавливающие средства (Гемостатики) — группа лекарственных препаратов, механизм действия которых направлен на ускорение свёртываемости крови.

**Цель исследования** – изучить и проанализировать литературные

данные и интернет-ресурсы, посвящённые гемостатическим средствам применяемых в хирургической стоматологии.

### **Материал и методы исследования**

Настоящее исследование было проведено с помощью изучения литературных данных и интернет-ресурсов: Elibrary.ru, КиберЛенинка, PubMed. Проведения опроса врачей стоматологов.

### **Актуальность**

На сегодняшний день распространена операция удаления зуба и во избежание её осложнений применяют различные кровоостанавливающие средства. «Тахокомб» наиболее эффективное средство по данным из статьи «Лечение альвеолита с использованием антибактериальных и гемостатических средств» [2], обеспечивающее надежную консолидацию кровяного сгустка и герметизацию лунки.

### **Результаты и их обсуждение**

На хирургическом приёме применяются такие кровоостанавливающие средства, как коллагеновые губки, пластинки, гемостатические растворы, а на терапевтическом средства в виде жидкости.

Местные гемостатические средства классифицируются на механические, термические и химические. Эти препараты являются вазоконстрикторами, прокоагулянтами и проявляют гигроскопические свойства, что помогает купировать поврежденный сосуд. Останавливают капиллярное и паренхиматозное кровотечение.

Врач-хирург использует гемостатические губки при: сложном удалении; экстракции зубов мудрости; необходимости ускоренного заживления при простом удалении зубов; пластических операциях на деснах; кюретаже десневых карманов; удалении омертвевших тканей при остеомиелите.

Среди опрошенных нами врачей, одним из самых эффективных средств считается «Альвостаз». Средство продается в виде небольших (размеры – 1×1 см) пропитанных специальным раствором гемостатических губок, упакованных в пластиковые баночки по 30 штук. «Альвостаз» производится в

трех вариантах, в нем содержатся прополис, эвгенол, трикальций фосфат, йодоформ, лидокаин и тимол.

Остановка кровотечений происходит за счет агрегации тромбоцитов на пластине, состоящей из разветвленной сети коллагеновых волокон. Также, как и желатиновые губки, коллагеновые гемостатики оказывают воздействие после достижения гемостаза, если их оставить на ране. Постепенно губка и лекарственные вещества, пропитанные в ней, лизируются в организме и стимулируют репаративные процессы в организме.

#### **ЭндоЖи № 4, Владмива**

Препарат содержит хлористый алюминий, который моментально останавливает внутриканальное кровотечение, обладает вяжущим свойством. ЭндоЖи №4 выпускается в жидком виде. Используют препарат при помощи ватного шарика, на который наносят небольшое количество заживляющего средства, которое обеззараживает ткани в очаге воспаления и оказывает бактерицидное действие.

#### **Жидкость гемостатическая для ретракции десны, Технодент**

Гель состоит из хлорида алюминия, который заживляет капиллярное кровотечение десен. Четвертичная аммонийная соль обладает бактерицидным свойством. Вяжущее воздействие препарата дает мгновенную ретракцию, продолжительностью до 20-30 минут.

#### **Капрамин, Владмива**

Выпускается в жидкой и гелиевой форме. Гель используют для наложения на верхнюю челюсть зубов точно. Действующее вещество – алюминий хлористый. Вступает в реакцию с центимониум бромидом, обладающим бактерицидным свойством.

#### **Гемоблок Дент, МОНИИК**

В состав входит серебряная соль полиакриловой кислоты, которая оказывает выраженное бактериостатическое, бактерицидное и слабое обезболивающее действие. При этом исключается токсическое и раздражающее воздействие на соприкасающиеся к пораженным участкам

ткани. Гемостатическое действие обусловлено образованием на поверхности раны нерастворимого полимерного комплекса.

Несмотря на применение выше описанных средств возможно осложнение в виде альвеолита.

*Альвеолит* – инфекционно-воспалительный процесс в области лунки и ее стенок, возникающий после удаления зуба.

Альвеолит наравне с кровотечением является одним из наиболее распространенных и часто встречающихся осложнений после операции удаления зуба. Кроме инфекционного и травматического фактора, развитию альвеолита способствует также высокая фибринолитическая активность тканей лунки, слюны, иммунологические сдвиги, сопутствующие заболевания.

Одним из вариантов профилактики данного осложнения, является применение препарата «Тахокомб». Губка размером 2.5×3×0.5 см, почти белого цвета с желтым покрытием на одной стороне. Гемостатический препарат для местного применения «Тахокомб» содержит фибриноген и тромбин в виде сухого покрытия поверхности коллагеновой губки.

При контакте с физиологическими жидкостями (кровью, лимфой или растворами электролитов) компоненты покрытия губки растворяются и частично диффундируют на раневую поверхность. Это сопровождается реакцией фибриногена и тромбина, инициирующей последнюю фазу физиологического свертывания крови.

Фибриноген превращается в фибрин-мономер, который затем полимеризуется с образованием фибринового сгустка (тромба), плотно удерживающего коллаген губки на поверхности раны. С помощью фактора свертывания крови XIII происходит сшивание фибрин-полимеров с формированием твердой, механически прочной сетчатой структуры с хорошими адгезивными свойствами, что обеспечивает надежное закрытие раны.

Он обеспечивает надежную консолидацию кровяного сгустка,

препятствует попаданию в лунку микроорганизмов и остатков пищи. Обезболивающий эффект выражен наиболее сильно, так как препарат содержит гемостатический и антимикробный компоненты. Это является профилактикой лизиса и атрофии сгустка, а также возможных нарушений в организации кровяного сгустка; препарат способствует регенерации костной ткани.

Препаратом выбора при лечении альвеолита и профилактике атрофии костной ткани в условиях низкой гигиены полости рта может быть «Тахокомб» как наиболее эффективное средство, обеспечивающее надежную консолидацию кровяного сгустка и герметизацию лунки.

Был проведен опрос 30 врачей-стоматологов разных специальностей (стоматолог-хирург (17) и стоматолог-терапевт (13)), чтобы узнать насколько часто используют в своей практике гемостатики, эффективны ли они при использовании. Опрос проводился с аудиторией разного пола и возраста от 24 до 55 лет.

Были заданы следующие вопросы:

1. Какой у Вас стаж работы?
2. Профиль Вашей работы при применении кровоостанавливающих средств?
3. Как часто Вы используете в своей практике гемостатические средства?
4. Какие препараты Вы используете чаще всего?
5. Устраивает ли Вас эффективность препаратов, которые вы используете?
6. Слышали ли Вы о таком препарате «Тахокомб» и использовали ли Вы его?

Получили следующие ответы:

1. Стаж стоматологов-терапевтов от 2 лет до 30 лет. Стаж стоматологов-хирургов составил от 10 лет до 15 лет.

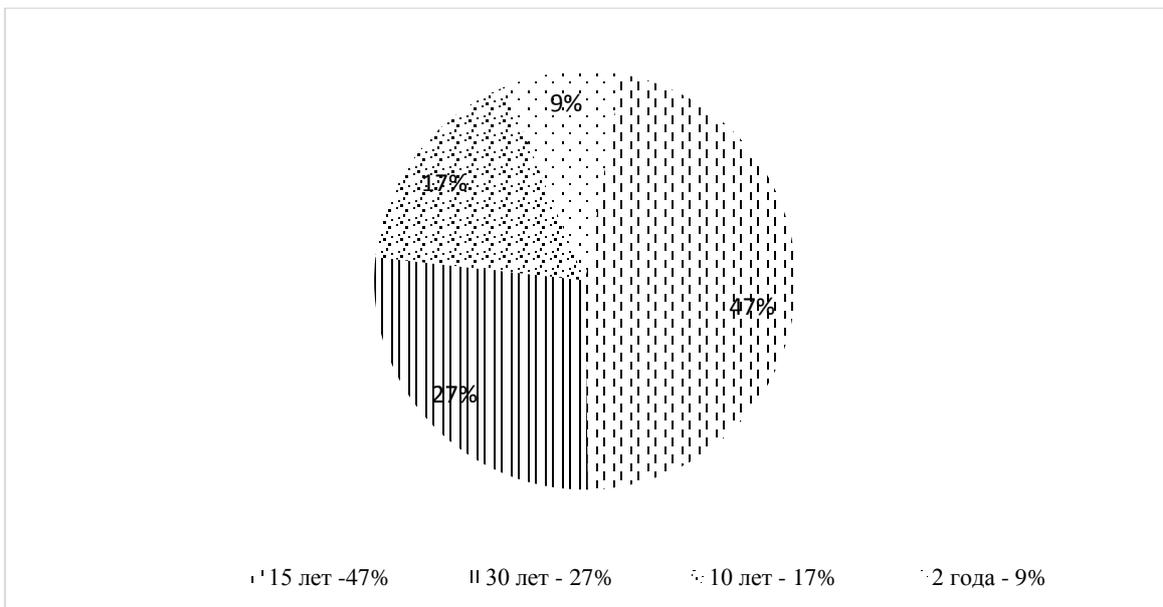


Рис. 1. Какой у вас стаж работы?

2. У 17 человек профиль хирургическая стоматология, а у 13 терапевтическая.

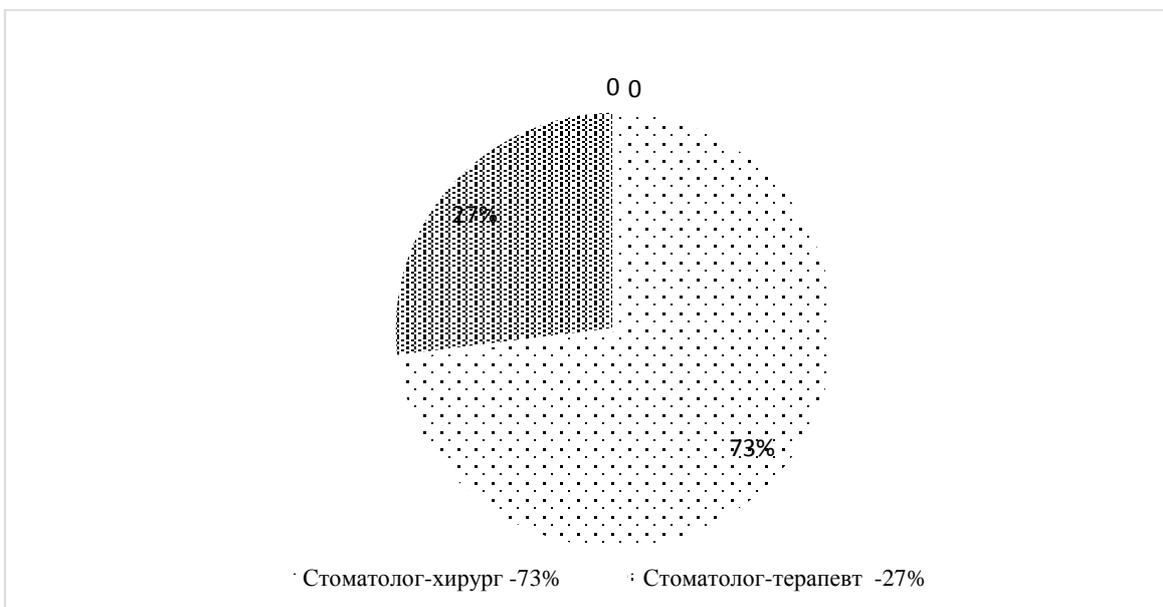


Рис. 2. Профиль в стоматологии?

3. Все врачи ответили, что гемостатики приходится использовать довольно часто.

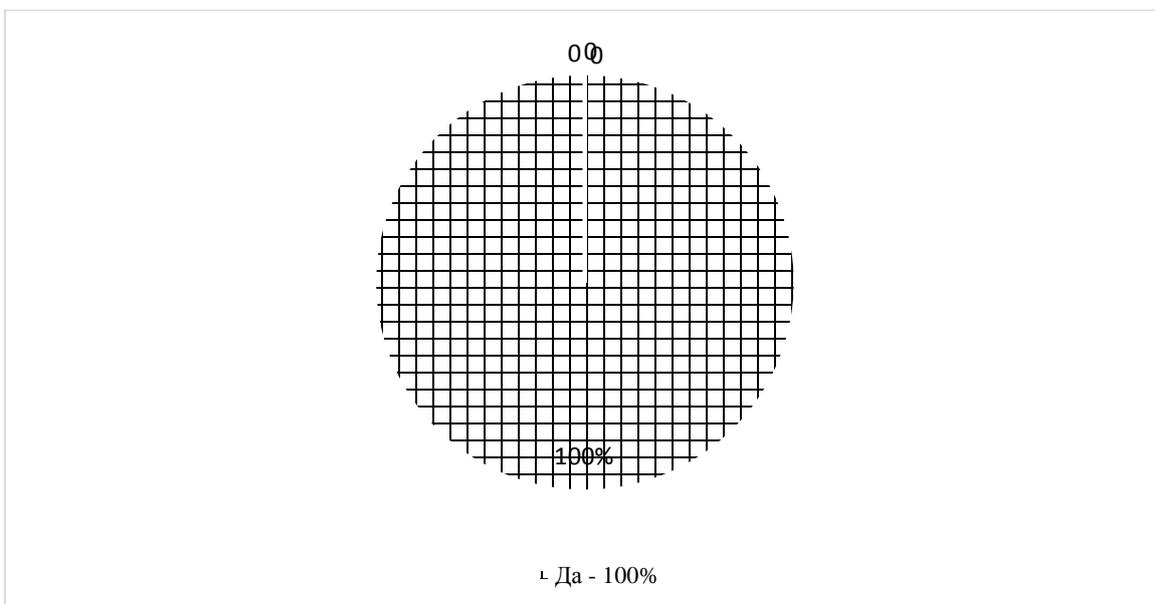


Рис. 3. Часто ли используете гемостатические средства?

4. Врачи-терапевты используют такие препараты, как ЭндоЖи № 4, жидкость гемостатическая для ретракции десны. Врачи-хирурги используют Альвостаз, Капромин, Гемоблок дент, Тахокомб.

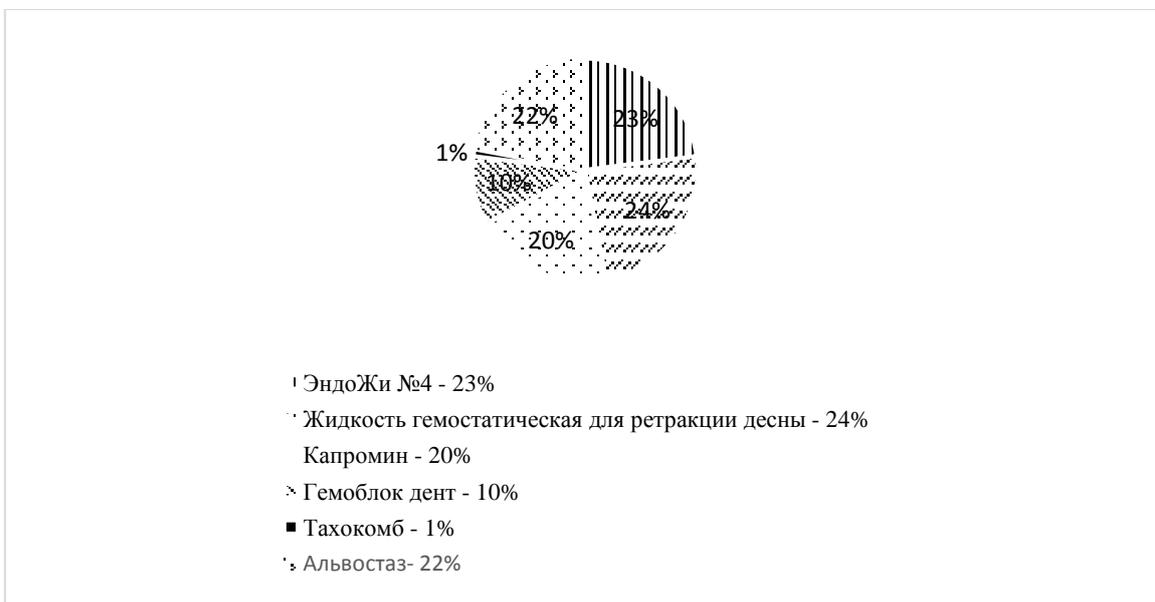


Рис. 4. Использование различных гемостатических средств

5. Врачи ответили, что эффективность средств, которые они используют их устраивает и на данный момент не хотелось бы искать замену. И те, кто хотел бы возможно попробовать новое средство.

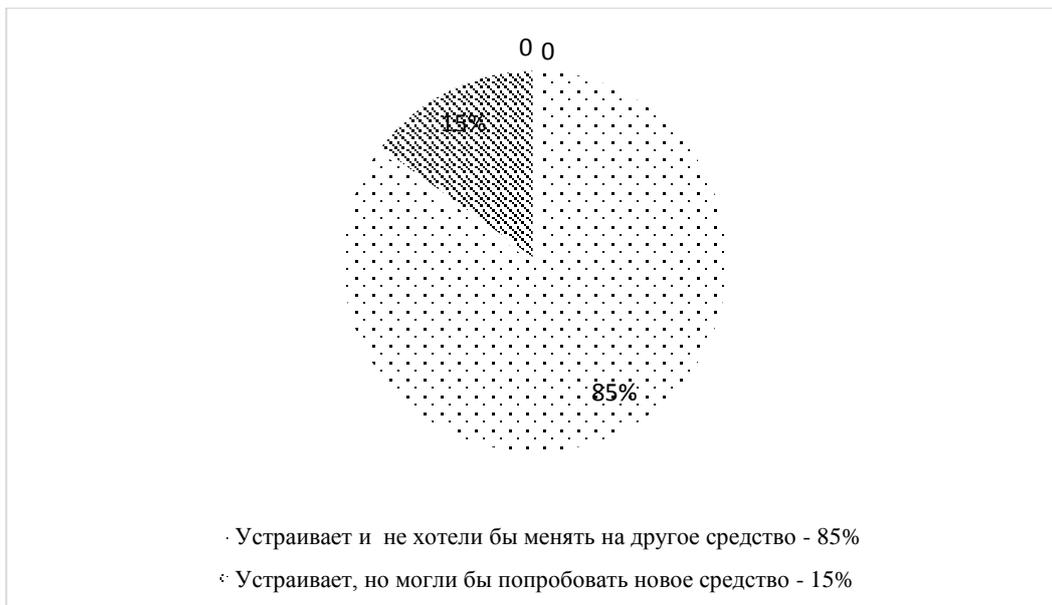


Рис. 5. Устраивает ли вас эффективность средства, которое вы используете?

6. В этом вопросе мы опросили только врачей хирургов: 3 врача-хирурга ответили, что они слышали о таком препарате и использовали его в своей практике, 10 ответили, что не слышали и не использовали данное гемостатическое средство, а 4 врача слышали, но не использовали.

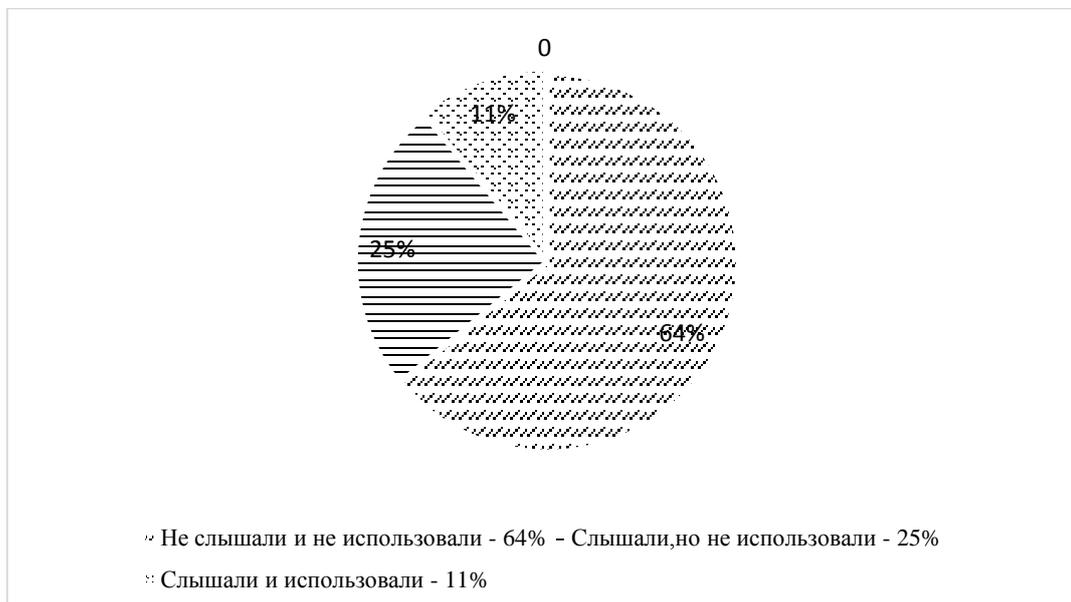


Рис. 6. Слышали ли вы о таком препарате как «Тахокомб»?  
Использовали ли Вы его?

Мы выяснили, что наступление эффекта у этих гемостатических средств действительно хороший и не заставляет долго ждать врача. Еще одним из

главных факторов выбора этих средств является ценовая категория.

Альвостаз – 790 рублей.

ЭндоЖи № 4 – 139 рублей.

Жидкость гемостатическая для ретракции десны – 249 рублей.

Капромин – 159 рублей.

Гемоблок дент – 2690 рублей.

Тахокомб – 15 716 рублей.

Можно сделать заключение, что на территории Кемеровской области «Гемоблок дент» и «Тахокомб» используется врачами не так часто, так как его ценовая категория значительно отличается от остальных более дешевых и доступных гемостатических средств.

При расчёте на одно использование препарата «Тахокомб» (1 губка размером 9,5×4,8×0,5 см) стоимостью в 15 716 рублей, лечение альвеолита данным средством будет стоить приблизительно 1571 рубль, что является оптимальной ценой и экономией времени в сравнении с комплексным лечением этого осложнения.

### **Вывод**

Наиболее эффективным препаратом по литературным данным и исследованию из научной статьи [2] является «Тахокомб», но он малоизвестен среди врачей, которых мы опросили, и поэтому редко применяется для лечения альвеолита. Мы сделали заключение, что применение «Тахокомб» не такое частое из-за ценовой категории и того, что он известен не многим. Проанализировав, насколько выгоден расход препарата «Тахокомб» при лечении альвеолита, пришли к выводу, что использование данного гемостатического средства более экономично. Лечение может проводиться в 1-2 посещения, а другими препаратами из данной группы в 3-4 посещения. Это доказывает, что «Тахокомб» более эффективный и экономичный в использовании.

### **Список литературы**

1. Иорданишвили, А. К. Профилактика и лечение осложнений,

возникших после операции удаления зуба / А. К. Иорданишвили // Стоматология. – 2017. – № 1. – С. 16-18.

2. <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-alveolita-s-ispolzovaniem-antibakterialnyh-i-gemostaticeskikh-sredstv/viewer>

3. Ефимов, Ю. В. Способ профилактики и лечения альвеолитов / Ю. В. Ефимов // Сб. науч. тр. Актуальные вопросы стоматологии. – Волгоград, 2013. – С. 141-144

4. Гемостатические средства местного действия (обзор) / Г. Г. Белозерская и др. // Хим-фарм. журн. – 2015. – № 7. – С. 9-15.

## **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM**

Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>,  
Озджан А.<sup>2</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Высшая школа им. Анатолий Имам Хатип, Турция, Деринкое,  
г. Невшехир

**Аннотация:** Данное исследование показало наличие антиоксидантной активности у всех растительных исследуемых образцов. Наибольшая антиоксидантная активность отмечена у экстракта травы *Hedysarum alpinum* L. (83 %), наименьшая – у экстракта корней *Hedysarum neglectum* L. (53,2 %). Также в процессе изучения было отмечено изменение антиоксидантной активности экстрактов копеечников в зависимости от времени хранения.

**Ключевые слова:** *Hedysarum alpinum* L., *Hedysarum neglectum* L., *Hedysarum theinum* Krasnob., антиоксидантная активность.

# COMPARATIVE STUDY OF THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF EXTRACTS OF PLANTS OF THE GENUS HEDYSARUM

Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>, Budayev A. V.<sup>1</sup>,

Ozzan A.<sup>2</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Higher School Anatoly Imam Hatip, Turkey, Derinkoe, Nevsehir*

**Abstract:** This study showed the presence of antioxidant activity in all plant samples studied. The highest antioxidant activity was noted in the extract of the herb *Hedysarum alpinum* L. (83 %), the lowest – in the extract of the roots of *Hedysarum neglectum* L. (53,2%). Also in the course of the study, a change in the antioxidant activity of extracts of kopeks was noted depending on the storage time.

**Keywords:** *Hedysarum alpinum* L., *Hedysarum neglectum* L., *Hedysarum theinum* Krasnob., antioxidant activity.

## Введение

Исследования последнего времени показали, что избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типичный патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях (атеросклероз; нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения; сахарный диабет; воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы и др.). Также реакции, протекающие с участием свободнорадикальных производных кислорода, играют важную роль в процессе старения и озлокачествлении клеток [1, 5].

Наиболее частым образующимся в ходе различных метаболических процессов кислородным радикалом является супероксид ( $O_2^-$ ). Это производное кислорода, как и перекись водорода, не является высокотоксичным для макромолекул и клеточных мембран. В результате реакции этих двух веществ, протекающей в присутствии ионов  $Fe^{+2}$  (реакция Габера-Вайса), образуется гидроксильный радикал  $OH^-$ , обладающий

выраженным цитотоксическим действием. Образование гидроксильного радикала приводит к инактивации различных белков, деструктивным изменениям полисахаридов и стимуляции мутагенеза за счет повреждения ДНК. Активные формы кислорода инициируют перекисное окисление жирных кислот и их дериватов, что приводит к образованию карбонильных соединений, связывающихся с нуклеиновыми кислотами и белками [2]. Наиболее частым механизмом, посредством которого реализуется разрушающее действие кислородных радикалов, является перекисное окисление липидов. Поэтому критерием, позволяющим судить об интенсивности свободнорадикальных реакций, является измерение уровня содержания МДА – продукта окисления полиненасыщенных жирных кислот в клетках, тканях и биологических жидкостях организма [9].

Антиоксидантная система организма в ряде патологических нарушений не в состоянии противостоять массивному выбросу кислородных радикалов. Поэтому, с целью воздействия на свободнорадикальное окисление, в последнее время стали применять антиоксиданты в лечении различных заболеваний [6]. Широкое применение нашли такие вещества с антиоксидантной активностью, как  $\alpha$ -токоферол, дибутинол, оксипиридины. Однако многие известные антиоксиданты имеют серьезные недостатки: они действуют лишь на конечном этапе свободнорадикального окисления, а при разложении свободных радикалов полиненасыщенных жирных кислот образуют токсичные продукты. В связи со сказанным, поиск более эффективных природных антиоксидантов является актуальной проблемой [4, 7].

### **Объекты и методы исследования**

В качестве объектов исследования были выбраны водно-спиртовые экстракты растений рода *Hedysarum*: травы *H. alpinum* L., корней *H. neglectum* L. и *H. theinum* Krasnob. [8]. В качестве препаратов сравнения использовались широко известные препараты, обладающие антиоксидантным действием: Капли «Красный корень» (Россия, г. Бийск), Настойка «Красный корень»

(Россия, г. Москва), Эмоксипин 1 % (глазные капли) а также 1 % раствор танина аптечного.

В основе метода исследования антиоксидантной активности лежит реакция между малоновым диальдегидом (МДА) и тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при высокой температуре и кислом значении рН протекает с образованием окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы ТБК [3]. Максимум поглощения комплекса приходится на 532 нм.

Приготовление рабочих растворов. Рабочий раствор ТБК готовили путем растворения навески ТБК 864 мг в 100 мл смеси, содержащей 1% раствор тритона X-100 и 8,2 М раствор этанола. Остальные растворы готовили на бидистиллированной воде. Приготовление гомогената ткани: 15 г измельченной печени помещали в колбу на 100 мл и доводили бидистиллированной водой до метки по всем правилам. Инкубационную смесь, содержащую 1,5 мл гомогената и 0,2 мл исследуемого образца помещали на водяную баню с температурой 40 °С на 30 мин., с постоянным перемешиванием с частотой 120 качаний в 1 мин. Затем к исследуемому образцу последовательно добавляли 0,5 мл тритона X-100, 0,2 мл 0,6 М раствор HCl и 0,8 мл 0,06 М рабочий раствор ТБК. Смесь нагревали в кипящей водяной бане в течение 10 мин. Охлаждение проводили при температуре 15 °С в течение 30 мин. Для стабилизации окраски 0,2 мл 5 мМ раствор трилона Б и 3 мл н-бутанола. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-2000А (Россия) при  $\lambda = 532$  нм ( $n = 8$ ). Контролем служила пробирка, в которую добавляли все эти же растворы, только вместо гомогената добавляли бидистиллированную воду [8].

Антиоксидантную активность исследуемых образцов оценивали по степени ингибирования образования МДА. В качестве контроля использовали пробирку с теми же растворами и гомогенатом без добавления образца (количество образовавшегося МДА принимали за 100 %). Наличие антиоксидантной активности оценивали по степени

ингибирования образования МДА. Положительным результатом считали подавление перекисного окисления липидов более чем на 30 %.

### Результаты и их обсуждение

Результаты эксперимента представлены в таблице 1. Анализ представленных данных позволяет говорить о наличии антиоксидантной активности у всех исследуемых образцов. Наибольшая антиоксидантная активность отмечена у экстракта травы копеечника альпийского (83 %), наименьшую активность проявил 1 % раствор танина аптечного (36,2 %).

**Таблица 1**

#### Сравнительная характеристика антиоксидантной активности

| Объект исследования                           | D<br>$\lambda=532\text{nm}$ | C <sub>мда</sub><br>моль/г | Ингиби-<br>рование<br>МДА % |
|---|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Экстракт корней копеечника забытого           | 0,21*                       | 0,0011                     | 53,2                        |
| Экстракт корней копеечника чайного            | 0,19*                       | 0,001                      | 58,3                        |
| Экстракт травы копеечника альпийского         | 0,1*                        | 0,0004                     | 83                          |
| Капли «Красный корень» (Россия, г. Бийск)     | 0,22*                       | 0,00115                    | 51                          |
| Настойка «Красный корень» (Россия, г. Москва) | 0,23*                       | 0,0012                     | 49                          |
| Эмоксипин 1 % (глазные капли)                 | 0,24*                       | 0,0013                     | 45,7                        |
| Танин аптечный, 1 % раствор                   | 0,28*                       | 0,0015                     | 36,2                        |
| Контроль 1                                    | 0,43                        | 0,00235                    | –                           |
| Контроль 2                                    | 0,03                        | –                          | –                           |

контроль 1 – с гомогенатом ткани; контроль 2 – без гомогената ткани;

\* – различие достоверно по сравнению с контролем  $P < 0,01$

Важно отметить, что у экстрактов копеечников альпийского, чайного и забытого антиоксидантная активность выше, чем у препаратов сравнения.

Также исследование показало, что антиоксидантная активность экстрактов копеечников забытого, чайного и альпийского изменяется в зависимости от времени хранения (табл. 2).

**Результаты определения антиоксидантной активности в зависимости от времени хранения**

| Фитопрепарат                          | Время хранения | D<br>( $\lambda = 532\text{nm}$ ) | C <sub>мда</sub><br>моль/г | Ингибирование<br>МДА % |
|---------------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Экстракт корней копеечника забытого   | 1 месяц        | 0,21*                             | 0,0011                     | 53,2                   |
|                                       | 1 год          | 0,18*                             | 0,0009                     | 62,5                   |
|                                       | 2 года         | 0,16*                             | 0,0008                     | 66,7                   |
| Экстракт корней копеечника чайного    | 1 месяц        | 0,19*                             | 0,001                      | 58,3                   |
|                                       | 1 год          | 0,21*                             | 0,0011                     | 53,2                   |
|                                       | 2 года         | 0,23*                             | 0,0012                     | 49                     |
| Экстракт травы копеечника альпийского | 1 месяц        | 0,1*                              | 0,0004                     | 83                     |
|                                       | 1 год          | 0,17*                             | 0,00085                    | 63,8                   |
|                                       | 2 года         | 0,32*                             | 0,00176                    | 25,1                   |
| Контроль 1                            | –              | 0,43                              | 0,00235                    | –                      |
| Контроль 2                            | –              | 0,03                              | –                          | –                      |

контроль 1 – с гомогенатом ткани; контроль 2 – без гомогената ткани;

\* – различие достоверно по сравнению с контролем  $P < 0,01$

Антиоксидантная активность в процессе хранения экстракта корней копеечника забытого повышается от 53,2 % до 66,7 %. Активность экстракта корней копеечника чайного не значительно снижается – от 58,3 % до 49 %. Степень ингибирования МДА экстрактом травы копеечника альпийского существенно снижается – от 83 % до практического отсутствия антиоксидантной активности – 25,1 %, что подтверждает небольшой срок годности (не более 1 года) данного образца.

### **Выводы**

Таким образом, изученные экстракты копеечников забытого, чайного и альпийского можно рассматривать как лекарственные вещества с очевидной антиоксидантной активностью неферментного характера.

### **Список литературы**

1. Волощук, О. Н. Интенсивность свободнорадикального окисления биомолекул митохондрий гепатоцитов при нутриентном дисбалансе / О. Н. Волощук, Ю. В. Стус, Г. П. Копыльчук // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66. – № 5. – С. 386-391.

2. Гизингер, О. А. Свободнорадикальное, перекисное окисление и

природные антиоксиданты / О. А. Гизингер, В. А. Дадали // Терапевт. – 2021. – № 9. – С. 36-44.

3. Гулямов, Ш. М. Анализ современного состояния методов исследования антиоксидантной активности материалов, веществ и изделий / Ш. М. Гулямов, В. Х. Шамсутдинова, Э. Э. Самадов // Интернаука. – 2020. – № 34 (163). – С. 29-30.

4. Журина, Э. И. Антиоксидантная активность некоторых хозяйственно-ценных видов растений // В сборнике: Сборник Региональной научно-практической конференции – студенческой научной школы филиала МАГУ в г. Апатиты. Сборник материалов конференции. Отв. редактор И. В. Вицентий. Апатиты. – 2021. – С. 60-69.

5. Меньщикова Е. Б., Храпов С. Е., Храпова М. В., Кожин П. М., Грицык О. Б., Серых А. Е., Кандалинцева Н. В., Мартинович Г. Г., Зенков Н. К. Свободнорадикальное окисление липидов при моделировании опухолевого процесса *in vivo*, эффект цитостатика и фенольных антиоксидантов // В книге: Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы Девятой Всероссийской научно-практической конференции. Новосибирск. – 2020. – С. 96-97.

6. Мохаммад А., Касьянов Г. И., Касьянов Д. Г. Анализ антиоксидантных и антимикробных свойств экстрактов лекарственных растений Сирии // В сборнике: Современные достижения биотехнологии. Техника, технологии и упаковка для реализации инновационных проектов на предприятиях пищевой и биотехнологической промышленности. материалы VII Международной научно-практической конференции. Пятигорск. – 2020. – С. 54-58.

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

8. Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Сухих А. С., Кузнецов П. В. Кардиопротекторное средство с выраженной антиоксидантной активностью. Патент на изобретение RU 2489162 С1, 10.08.2013. Заявка № 2012110745/15 от 20.03.2012.

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

### **ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ РОДА HEDYSARUM НА КАРТИНУ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС**

Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>,  
Озджан А.<sup>2</sup>, Вальнюкова А. С.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

<sup>2</sup> *Высшая школа им. Анатолий Имам Хатип, Турция, Деринкое,  
г. Невшехир*

**Аннотация:** Результаты исследования показали различное влияние водно-спиртовых экстрактов некоторых видов растений рода *Hedysarum* на картину периферической крови крыс.

**Ключевые слова:** *Hedysarum alpinum* L., *Hedysarum neglectum* L., *Hedysarum theinum* Krasnob., картина периферической крови крыс.

### **INFLUENCE OF EXTRACTS OF PLANTS OF THE GENUS HEDYSARUM ON THE PERIPHERAL BLOOD PATTERN OF RATS**

Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>,  
Ozzan A.<sup>2</sup>, Valnyukova A.S.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Budayev A. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Higher School Anatoly Imam Hatip, Turkey, Derinkoe,*

*Nevsehir*

**Abstract:** The results of the study showed a different effect of hydroalcoholic extracts of some species of plants of the genus *Hedysarum* on the picture of the peripheral blood of rats.

**Keywords:** *Hedysarum alpinum* L., *Hedysarum neglectum* L., *Hedysarum theinum* Krasnob., picture of peripheral blood of rats.

## **Введение**

В настоящее время одним из важнейших направлений в современной фармакологии является создание лекарственных средств для лечения заболеваний системы крови. На мировом фармацевтическом рынке представлено достаточно большое количество синтетических препаратов, влияющих на систему кроветворения, но все они обладают рядом выраженных побочных эффектов [1, 3, 4]. Препараты растительного происхождения обладают более мягким действием и менее выраженными побочными эффектами [2, 10].

Известно, что растения рода Копеечник обладают гемостимулирующим действием и применяются для лечения анемий и лейкозов [5, 7, 9]. Поэтому целью данного исследования являлась оценка влияния экстрактов корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. на картину периферической крови крыс.

## **Объекты и методы исследования**

Объектами исследования служили водно-этанольные извлечения извлечений корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. [8].

Эксперименты выполнены на половозрелых животных: белых аутбредных крысах массой 180-200 г, полученных из отдела

экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (Томск).

Объекты исследования мышам вводили внутривенно через зонд в дозе 200 мг/кг массы тела животного в течение 30 дней, предварительно растворив в воде очищенной. Группе интактного контроля вводили эквивалентное количество воды очищенной.

Забор крови для анализа осуществляли из хвостовой вены крысы. Показатели картины периферической крови были исследованы на анализаторе ABX MICROS 60 (Horiba ABX, Франция) [6].

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты оценки влияния экстрактов копеечников на показатели картины периферической крови приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

#### **Влияние экстрактов копеечников на картину периферической крови опытных крыс**

| Показатель                     | Ед./изм.           | Контроль   | Экстракт корней копеечника чайного | Экстракт корней копеечника забытого | Экстракт травы копеечника альпийского |
|--------------------------------|--------------------|------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| лейкоциты                      | $10^3/\text{mm}^3$ | 2,58±1,17  | 3,07±1,9                           | 3,8±2,89                            | 1,36*±0,15                            |
| лимфоциты                      | $10^3/\text{mm}^3$ | 1,97±0,85  | 2,37±0,95                          | 3,06±2,36                           | 1,06*±0,07                            |
| моноциты                       | $10^3/\text{mm}^3$ | 0,57±0,12  | 0,37±0,36                          | 0,25±0,20                           | 0,22±0,17                             |
| гранулоциты                    | %                  | 8,67±2,82  | 16,84*±2,92                        | 10,66±3,98                          | 7,83±3,91                             |
| эритроциты                     | $10^6/\text{mm}^3$ | 6,75±0,78  | 6,194±0,83                         | 5,82*±0,89                          | 4,85*±1,64                            |
| гемоглобин                     | g/dl               | 15,21±1,82 | 14,5±1,0                           | 12,84*±1,67                         | 11,97*±4,31                           |
| гематокрит                     | %                  | 38,13±5,19 | 34,56±4,29                         | 31,63*±4,44                         | 27*±,28                               |
| средний объем эритроцита       | $\text{um}^3$      | 56,43±1,72 | 55,86±1,06                         | 54,25*±1,21                         | 55,57±1,27                            |
| среднее содержание гемоглобина | pg                 | 22,61±2,28 | 23,6±2,29                          | 22,11±1,34                          | 24,37±1,86                            |
| средняя концентрация           | g/dl               | 40,1±3,74  | 42,23±3,68                         | 40,6±1,99                           | 43,8*±,79                             |

| Показатель                       | Ед./изм.                         | Контроль    | Экстракт<br>корней<br>копеечника<br>чайного | Экстракт<br>корней<br>копеечника<br>забытого | Экстракт<br>травы<br>копеечника<br>альпийского |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------|---|--|--|
| гемоглобина в эритроците         |                                  |             |   |  |  |
| ширина распределения эритроцитов | %                                | 13,73±0,92  | 13,67±0,65                                  | 13,8±0,62                                    | 17,39*±4,44                                    |
| тромбоциты                       | 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> | 745,3±255,8 | 773,57±177,5                                | 959,9*±200,0                                 | 845±348,0                                      |
| средний объем тромбоцитов        | um <sup>3</sup>                  | 7,2±0,65    | 6,53*±0,44                                  | 6,7±0,51                                     | 6,643±0,59                                     |
| ширина распределения тромбоцитов | %                                | 0,51±0,2    | 0,475±0,06                                  | 0,697*±0,11                                  | 0,55±0,19                                      |
| тромбокрит                       | %                                | 9,83±1,49   | 8,9±1,145                                   | 10,4±1,35                                    | 8,56±1,98                                      |

\* – различие достоверно по сравнению с контролем P<0,05

Копеечник чайный вызывает достоверное повышение количества гранулоцитов, что свидетельствует об увеличении ростковых клеток крови и говорит о наличии гемостимулирующего действия, а также уменьшает средний объем тромбоцитов и тромбокрит.

Копеечник забытый достоверно снижает количество эритроцитов и содержание гемоглобина и существенно увеличивает количество тромбоцитов.

Копеечник альпийский также оказывает достоверное влияние на количество эритроцитов и гемоглобина, но в большей степени, чем копеечник забытый. Вызывает снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов что позволяет предположить о возможном влиянии экстракта травы копеечника альпийского на иммунитет.

### **Заключение**

Таким образом, указанные растительные экстракты показывают различное влияние на картину периферической крови. По результатам эксперимента исследуемые экстракты нельзя рекомендовать в качестве средств для лечения анемий, т.к. копеечники забытый и альпийский вызывали достоверное снижение количества эритроцитов и гемоглобина, а копеечник

чайный не имел достоверных отклонений от контроля.

#### Список литературы

1. Большаков, В. В. Влияние комбинации дроперидола и трамадола на гемостаз кроликов / В. В. Большаков, А. В. Сапожков, С. В. Денисова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – № 5. – С. 50-52.
2. Денисова, С. В. Влияние этацизина, пиромекаина, аллапинина и боннекора на свертывающую активность крови в условиях экспериментальной транзиторной ишемии миокарда. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Сибирский государственный медицинский университет. Томск, 1993. – 18 с.
3. Денисова, С. В. Влияние лекарственных средств, применяемых при острой ишемии миокарда, на гемостаз / С. В. Денисова, О. Л. Малкова, В. М. Третьяк // Медицина в Кузбассе. – 2005. – Т. 4. – № 4. – С. 42-45.
4. Денисова, С. В. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза / С. В. Денисова, В. А. Сапожков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т. 58. – № 4. – С. 66.
5. Исследование содержания флавоноидов некоторых растений рода *Hedysarum* и *Eupatorium* / Ю. С. Федорова, П. Г. Былин, Г. В. Береговых, С. В. Денисова, В. М. Третьяк, Н. И. Суслов // В сборнике: Медико-биологические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий: Материалы I Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 120-123.
6. Исследование кардиопротекторных свойств экстракта травы *Hedysarum alpinum* L. / Ю. С. Федорова, С. В. Денисова, Г. В. Береговых, В. М. Третьяк // Синтез наук как основа развития медицинских знаний: Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией Н. П. Аввакумовой. – 2020. – С. 88-93.
7. Федорова Ю. С. Влияние фитопрепаратов копеечников

(*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*) на картину периферической крови / Ю. С. Федорова, О. А. Карелина // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2010. – № 7. – С. 208.

8. Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Сухих А. С., Кузнецов П. В. Кардиопротекторное средство с выраженной антиоксидантной активностью. Патент на изобретение RU 2489162 C1, 10.08.2013. Заявка № 2012110745/15 от 20.03.2012.

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

10. Халахин В. В. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ XXIV. Особенности разделения ноотропных препаратов различной природы методом неклассической аффинной хроматографии / В. В. Халахин, П. В. Кузнецов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 8. – С. 25-30.

## **ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭКСТРАКТА HEDYSARUM THEINUM KRASNOB**

Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>, Суслов Н. И.<sup>2</sup>, Жалсрай А.<sup>3</sup>,  
Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>,  
Хромова Н. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»

Минздрава России, Россия, г. Кемерово

<sup>2</sup> НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Россия, г. Томск

<sup>3</sup>Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,  
г. Улаанбаатор

**Аннотация:** В данной статье представлены результаты исследования психотропного действия водно-спиртового извлечения корней *Hedysarum theinum* Krasnob.. Показано выраженное противотревожное действие растительного извлечения, что дает обоснование возможности применения данного средства для профилактики и коррекции психических расстройств, связанных с повышенным уровнем тревожности и нарушением когнитивных функций.

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

## **STUDY OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGICAL EFFECTS OF HEDYSARUM THEINUM KRASNOB EXTRACT**

Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>, Suslov N. I.<sup>2</sup>, Zhalsrai A.<sup>3</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>,  
Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Budayev A. V.<sup>1</sup>, Khromova N. L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

**Abstract:** This article presents the results of a study of the psychotropic effect of the hydroalcoholic extract of the roots of *Hedysarum theinum* Krasnob. A pronounced anti-anxiety effect of the plant extract was shown, which justifies the possibility of using this agent for the prevention and correction of mental disorders associated with an increased level of anxiety and impaired cognitive functions.

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

### **Введение**

Социально значимой проблемой в мире во время пандемии является всплеск различных нарушений психики населения. Постоянно нагнетаемая тревожная обстановка средствами массовой информации, повышенное

психологическое давление, введение строгих режимов самоизоляции и санитарно-гигиенических норм обуславливают развитие психических расстройств у населения, чему свидетельствуют данные из стран Азии, Европы и США [2, 8].

Помимо расстройств, связанных с адаптацией в очагах массового распространения COVID-19, отмечаются такие тяжелые формы психических нарушений, как депрессия, повышенное тревожное состояние, бессонница, агрессия, нарушения когнитивных функций и др. Все вышеперечисленные нарушения оказывают прямое влияние на ослабление иммунитета и вызывают осложнения течений и прогнозов любых соматических заболеваний, в том числе инфекционных [1]. В свою очередь современные эпидемические инфекционные заболевания вызывают ряд серьезных психических расстройств, требующих профессиональной медицинской помощи. Связанные с COVID-19 самоизоляцию и введенный режим карантина тяжелее переносят пожилые люди и дети [2, 10]. Несмотря на огромное изобилие психотропных препаратов, обладающих внушительным набором видов биологической активности, и терапевтических свойств, механизмов действия, актуальность поиска новых психоактивных лекарственных веществ остается весьма высокой. Это обусловлено, прежде всего, недостаточной эффективностью имеющегося арсенала средств терапии социально значимых заболеваний, таких как депрессивные и биполярные расстройства, тревожные состояния и др. Большую проблему представляет выраженность побочного действия современных препаратов, использующихся для профилактики и лечения психических расстройств, начиная от седативного и депримирующего действия, существенным образом нарушающего повседневную деятельность человека. Одно из важнейших направлений этого поиска представлено разработкой антидепрессантных средств [3, 9].

Таким образом, одной из важнейших мировых задач в настоящее время является поиск и разработка средств, обладающих психотропной активностью, снижающих тревогу без негативного влияния на психомоторные

и когнитивные функции, способных предотвратить развитие психических нарушений у населения. Такими средствами являются, в первую очередь, средства природного происхождения. Ранее было отмечено наличие психотропных свойств у растений рода *Hedysarum* [5, 7]. Поэтому целью данной работы являлось изучение психотропных свойств извлечения корней *H. theinum* Krasnob.

### **Объекты и методы исследования**

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

Водно-спиртовое извлечение изучаемого растения (корней *H. theinum* Krasnob.) было получено в соответствии с патентом RU 2713194 С1 от 04.02.2020 [4].

Эксперименты выполнены на половозрелых животных: мышах линий СВА, массой 19-30 г конвенциональных, 1 категории (сертификат здоровья от ГУ Научного центра биомедицинских технологий РАМН № 188-05), белых аутбредных мышах CD1 массой 18-25 г, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (Томск).

Объект исследования мышам вводили внутривентрикулярно через зонд в дозе 200 мг/кг массы тела животного в течение 5 дней, предварительно растворив в воде очищенной. Группе интактного контроля вводили эквивалентное количество воды очищенной. В качестве препарата сравнения использовали пираретам в дозе 1000 мг/кг массы тела животного. Эксперименты начинались через 1 час после введения объектов исследования.

Влияние изучаемых растений на ангедонические психические состояния оценивали в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Porzolt [6].

Полученные данные подвергались статистической обработке методами вариационной статистики с использованием пакета программ STATISTICA 6.0

for Windows.

### Результаты и их обсуждение

Исследование влияния изучаемых образцов на реакцию поведенческого отчаяния в условиях модели теста по R. Porzolt основано на наблюдении реакции поведенческого отчаяния, которая формируется при помещении мышей в неизбежную стрессовую ситуацию (в заполненные водой цилиндры). После ряда активных попыток избавления животные замирают в характерной позе, называемой реакцией поведенческого отчаяния. Считается, что сокращение времени иммобилизации в первые 6 мин может служить основанием для прогноза антидепрессантных свойств препаратов, в то время как изменение этого показателя в последующие 10 мин отражает психостимулирующую активность [6].

Результаты исследования противострессорных свойств исследуемого образца в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Порсолта представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Результаты исследования водно-спиртового извлечения корней копеечника чайного в условиях теста принудительного неизбежного плавания по методу Порсолта ( $X \pm m$ )

| Группа                     | Латентное время иммобилизации, с. | Время иммобилизации (1-6 мин.), с. | Время иммобилизации (7-16 мин.), с. |
|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Интактный контроль         | 58,9±12,58                        | 154,7±14,5                         | 371,9±24,2                          |
| Пирацетам                  | 77,4±16,59*                       | 103,7±18,69*                       | 306,4±27,07*                        |
| <i>H. theinum</i> Krasnob. | 79,5±6,6*                         | 133,2±10,1*.#                      | 294,1±22,4*                         |

\*Достоверность по отношению к интактному контролю  $P_t \leq 0,05$

#Достоверность по отношению к пирацетаму  $P_t \leq 0,05$

В группе животных на фоне приема водно-спиртового извлечения корней копеечника чайного зафиксировано достоверное увеличение латентного времени иммобилизации по сравнению с группой интактного контроля. Также отмечено достоверное увеличение латентного времени иммобилизации по сравнению с группой пирацетама. Увеличение латентного

периода иммобилизации, снижение ее длительности, уменьшение продолжительности пассивного плавания и увеличение продолжительности активного плавания под влиянием исследуемого образца по сравнению с группой интактного контроля расценивалось как наличие выраженных противострессорных свойств.

### **Выводы**

На модели «поведенческого отчаяния по Porzolt» в группе животных, получавших исследуемый образец, отмечалось увеличение латентного периода иммобилизации и снижение ее длительности по сравнению с группой интактного контроля, что расценивается как наличие у них выраженных противострессорных свойств.

### **Список литературы**

1. Александровский, Ю. А., Чехонин, В. П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. – 249 с.
2. Козлов, В. В. Динамика психологического содержания кризиса пандемии / В. В. Козлов // Известия Иркутского государственного университета. Серия Психология. – 2020. – Т. 34. – С. 40-57.
3. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином / Ю. В. Нестерова, Т. Н. Поветьева, Н. И. Суслов, Г. Н. Зюзьков, В. В. Жданов, Ю. С. Федорова, П. В. Кульпин, К. В. Шапошников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165. – № 1. – С. 15-19.
4. Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Кульпин П. В., Шапошников К. В. Нейролептическое средство. Патент на изобретение RU 2713194 С1, 04.02.2020. Заявка № 2019100342 от 09.01.2019.
5. Изучение нейропсихофармакологических эффектов экстракта *Hedysarum alpium* L. / Ю. С. Федорова, Н. И. Суслов, К. В. Шапошников, П. В. Кульпин // Национальное здоровье. – 2019. – № 3. – С. 66-74.
6. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО

«Издательство Медицина», – 2005. – 832 с.

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

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

9. Correction of cholinergic abnormalities in mnemonic processes with diterpene alkaloid songorine / Y. V. Nesterova, T. N. Povet'eva, N. I. Suslov, G. N. Zyuz'kov, V. V. Zhdanov, P. V. Kul'pin, K. V. Shaposhnikov, Y. S. Fedorova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Т. 165. – № 1. – С. 10-13.

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

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТОВ КСАНТОНСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ НА АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ**

Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Кульпин П. В.<sup>2</sup>, Денисова С. В.<sup>1</sup>, Озджан А.<sup>3</sup>,  
Береговых Г. В.<sup>1</sup>, Будаев А. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово;*

<sup>2</sup>НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, Россия, г. Томск

<sup>3</sup>Высшая школа им. Анатолий Имам Хатип, Турция, Деринкое,  
г. Невшехир

**Аннотация:** В данной статье представлены результаты исследования влияния на агрессивное поведение мышей растений рода *Hedysarum* (корни *H. theinum* Krasnob., корни *H. neglectum* Ledeb., трава *H. alpinum* L.) и рода

*Garcinia* (перикарпий плода *G. mangostana* L.). Показано выраженное противотревожное действие растительных извлечений и при этом полное отсутствие депримирующего эффекта, что дает обоснование возможности применения данных средств для профилактики и лечения психических расстройств, связанных с агрессией и нарушением когнитивных функций.

**Ключевые слова:** агрессия, повышенная тревожность, нарушение когнитивных функций, противотревожный эффект, *H. theinum* Krasnob., *H. neglectum* Ledeb., *H. alpinum* L., *G. mangostana* L.

## STUDY OF THE INFLUENCE OF EXTRACTS OF XANTHONE-CONTAINING PLANTS ON AGGRESSIVE BEHAVIOR IN MICE

Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Kulpin P. V.<sup>2</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>, Ozzan A.<sup>3</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>,  
Budayev A. V.<sup>1</sup>, Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Higher School Anatoly Imam Hatip, Turkey, Derinkoe, Nevsehir*

**Abstract:** This article presents the results of a study of the influence of plants of the genus *Hedysarum* (roots of *H. theinum* Krasnob., roots of *H. neglectum* Ledeb., grass *H. alpinum* L.) and the genus *Garcinia* (pericarp of the fruit of *G. mangostana* L.) on the aggressive behavior of mice. A pronounced anti-anxiety effect of plant extracts was shown, and at the same time, the complete absence of a depressant effect, which justifies the possibility of using these agents for the prevention and treatment of mental disorders associated with aggression and impaired cognitive functions.

**Keywords:** aggression, increased anxiety, impaired cognitive functions, anti-anxiety effect, *H. theinum* Krasnob., *H. neglectum* Ledeb., *H. alpinum* L., *G. mangostana* L.

### Введение

С момента появления на рынке нейролептиков – хлорпромазина (1951 г.)

и анксиолитиков – (диазепама, 1963 г.), открывшего эру психофармакологии, одной из актуальнейших задач ученых стало создание новых биологически активных средств, обладающих выраженной терапевтической активностью и лишенных побочных эффектов, выраженных у синтетических представителей этих групп препаратов. При этом новая группа биологически активных веществ, обладающих психотропной активностью, должна быть доступна широкому кругу населения.

На основе нейробиологической теории сознаноной Ф. Криком и К. Кохом [9], С. Гершон и А. Эйсон сформулировали основные свойства «идеального» нейролептика. В соответствии с их концепцией активность препарата должна сочетать выраженный терапевтический эффект – избирательное снижение тревожности и безвредность. Не должен нарушать психомоторные функции, умственную деятельность, внимание и память, не должен быть токсичным, не должен потенцировать побочные эффекты других лекарственных веществ [8].

Что касается оптимального спектра действия нейролептиков, профиль «идеального» средства должен включать способность уменьшать выраженность продуктивных симптомов заболевания, улучшать когнитивные функции, а также удлинять периоды ремиссии или предотвращать рецидивы болезни. Эти свойства должны сочетаться с максимально возможной степенью безвредности, прежде всего с отсутствием угнетающего действия [8].

В арсенале современной медицины отсутствуют психотропные препараты, полностью отвечающие вышеуказанным критериям. Поэтому поиск оригинальных препаратов с нейролептической и анксиолитической активностью среди веществ растительного происхождения является актуальной задачей [10]. Для действия многих антипсихотических препаратов характерно негативное влияние на сердечную деятельность, гиперпролактинемия (повышение секреции пролактина), снижение уровня гормона роста, ожирение, развитие злокачественного нейролептического синдрома [5].

Рядом российских и зарубежных ученых продемонстрированы психостимулирующие свойства у ксантонсодержащих растений рода *Hedysarum* и растений рода *Garcinia*, показаны седативные свойства, а также противосудорожная активность [2, 6]. Примечательно, что авторы не отмечают наличия у экстрактов из растений рода *Hedysarum* и растений рода *Garcinia* многих побочных эффектов, которые присущи синтетическим препаратам из этих групп препаратов, особенно угнетающего действия, характерного для анксиолитиков и противосудорожные препараты.

Уместно предположить, что существует потребность в разработке препаратов на основе ксантонсодержащих растений рода *Hedysarum* и растений рода *Garcinia*, обеспечивающих необходимый эффект без риска побочных эффектов, что положительно скажется на качестве лечения. жизнь больных в процессе фармакотерапии соответствующих заболеваний. В то же время следует отметить, что спектр фармакологических свойств экстрактов из растений этих родов изучен достаточно поверхностно, в отличие от их химического состава [2, 11]. Среди видов психотропной активности наиболее интересно влияние экстрактов отдельных растительных объектов на ангедонические психические состояния.

Поэтому целью настоящей работы было изучение психотропных свойств экстрактов корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и околоплодника плодов *G. mangostana* L.

#### **Объекты и методы исследования**

Исследование проводилось в лаборатории фитофармакологии и функционального питания НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Гольдберга Томского НИМЦ РАН, г. Томск.

Водно-спиртовые экстракты изучаемых растений (корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. ignorecum* Ledeb., травы *H. alpinum* L. и плодов околоплодника *G. mangostana* L.) получали в соответствии с патентом RU 2713194 C1 от 02.04. 2020 [3].

Эксперименты выполнены на половозрелых животных: мышах линий

СВА, массой 19-30 г конвенциональных, 1 категории (сертификат здоровья от ГУ Научного центра биомедицинских технологий РАМН № 188-05), белых аутбредных мышах CD1 массой 18-25 г, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (Томск). Содержание животных и экспериментальный дизайн были одобрены Этическим комитетом НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН и соответствовали международным правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Объекты исследования мышам вводили внутривенно через зонд в дозе 200 мг/кг массы тела животного в течение 5 дней, предварительно растворив в воде очищенной. Группе интактного контроля вводили эквивалентное количество воды очищенной. В качестве препаратов сравнения использовали феназепам в дозе 2мг/кг массы тела животного. Эксперименты начинались через 1 час после введения объектов исследования.

Влияние исследуемых образцов на агрессивное поведение животных осуществлялось в условиях «тестирования агрессивного поведения». Оценивалось влияние на спровоцированную электроболевым раздражением агрессию у мышей. Установка для исследования агрессивного поведения представляла собой металлический пол (размером 20 см×35 см), на который подавался электрический ток, прозрачные стенки высотой 20 см с прозрачной крышкой. Эксперимент проходил в течение 3 минут. В течение этого времени фиксировалось количество укусов, угрожающих поз, число драк, также фиксировалось время до первой драки. Двух мышей помещали в экспериментальную установку, закрывали, подавали ток. Эксперимент проводился до начала и на 3 сутки введения [1, 4, 7].

### **Результаты и их обсуждение**

Тестирование агрессивного поведения проводили в эксперименте на инбредных самцах линии СВА, оценивая влияние исследуемых объектов на

спровоцированную электроболевым раздражением агрессию. В каждую группу включали по 10 животных, мышей помещали в установку попарно, давали ток и в течение 3 минут определяли фоновые показатели. Результаты агрессивного поведения мышей в группах до введения исследуемых образцов представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Агрессивное поведение мышей-самцов линии СВА до введения исследуемых образцов**

| Группа                        | Доза, мг/кг массы тела | Время до первой драки, с | Количество укусов | Количество угрожающих поз | Количество драк |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|
| Интактный контроль            | –                      | 36,75±17,3               | 1,0±0,76          | 7,5±2,2                   | 11,25±3,33      |
| Феназепам                     | 2                      | 32,5±16,9                | 0,5±0,53          | 7,75±1,75                 | 14,25±3,06      |
| <i>H. neglectum</i> Ledeb.    | 200                    | 30,0±12,35               | 0,5±0,53          | 7,5±0,5                   | 9,25±1,4        |
| <i>H. theinum</i> Krasnob.    | 200                    | 24,5±7,27                | 0,5±0,9           | 8,5±3,16                  | 12,25±2,3       |
| <i>H. alpinum</i> L.          | 200                    | 24,0±8,2                 | 1,25±1,39         | 7,25±0,9                  | 11,75±2,2       |
| <i>Garcinia mangostana</i> L. | 200                    | 34,75±10,3               | 0,25±0,46*        | 9,0±2,0                   | 10,0±5,07       |

\* – достоверное отклонение по отношению к интактному контролю при  $P_t \leq 0,05$

Все группы до введения исследуемых объектов не имеют достоверных отличий от интактного контроля по изучаемым показателям – это говорит о сравнимости групп.

Результаты влияния исследуемых образцов на агрессивное поведение мышей представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Влияние исследуемых образцов на агрессивное поведение мышей-самцов линии СВА**

| Группа             | Доза, мг/кг массы тела | Время до первой драки, с | Количество укусов | Количество угрожающих поз | Количество драк |
|--------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|
| Интактный контроль | –                      | 10,25±6,34"              | 2,5±2,2"          | 7,5±1,2                   | 14,25±6,4"      |

| Группа                        | Доза, мг/кг массы тела | Время до первой драки, с | Количество укусов | Количество угрожающих поз | Количество драк |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|
| Феназепам                     | 2                      | 68,25±30,2*,"            | 0,25±0,46*<br>, " | 4,5±2,4*, "               | 5,5±2,2*, "     |
| <i>H. neglectum</i> Ledeb.    | 200                    | 41,75±13,0*<br>,"#       | 0*, "#            | 5,0±2,73*                 | 6,0±3,6*        |
| <i>H. theinum</i> Krasnob.    | 200                    | 96,5±51,9*, "#           | 0*, "#            | 2,7±1,75*, "#             | 3,5±3,82*, "    |
| <i>H. alpinum</i> L.          | 200                    | 33,5±16,24*,#            | 0,25±0,46*<br>, " | 3,5±1,6*, "               | 5,0±2,0*, "     |
| <i>Garcinia mangostana</i> L. | 200                    | 60,5±29,41*, "           | 0,25±0,46*<br>, " | 3,0±2,5*, "               | 6,25±2,4*, "    |

\* – достоверное отклонение по отношению к интактному контролю при  $P_t \leq 0,05$

" – достоверное отклонение в группах по отношению «до и после введения» при  $P_t \leq 0,05$

# – достоверное отклонение по отношению к феназепаму при  $P_t \leq 0,05$

Показано, что введение извлечения корней *H. theinum* Krasnob. достоверно снижало число угрожающих поз и количество драк, а назначение извлечения травы *H. alpinum* L. способствовало снижению числа драк, при этом отмечалась тенденция к повышению латентного времени до первой драки.

При применении извлечения корней *H. neglectum* Ledeb. наблюдали тенденцию к увеличению латентного времени до первой драки и снижению количества угрожающих поз и числа драк.

Введение извлечения перикарпия *Garcinia mangostana* L. достоверно снижало количество угрожающих поз и способствовало увеличению латентного времени до первой драки и снижению числа драк, в то время как в контрольной группе наблюдали достоверное увеличение латентного времени до фиксации первой драки.

В группах животных, получавших объекты исследования, в целом фиксировалось достоверное снижение актов агрессии, что может свидетельствовать о наличии противотревожного действия, сравнимого по силе с феназепамом (рисунок 1).

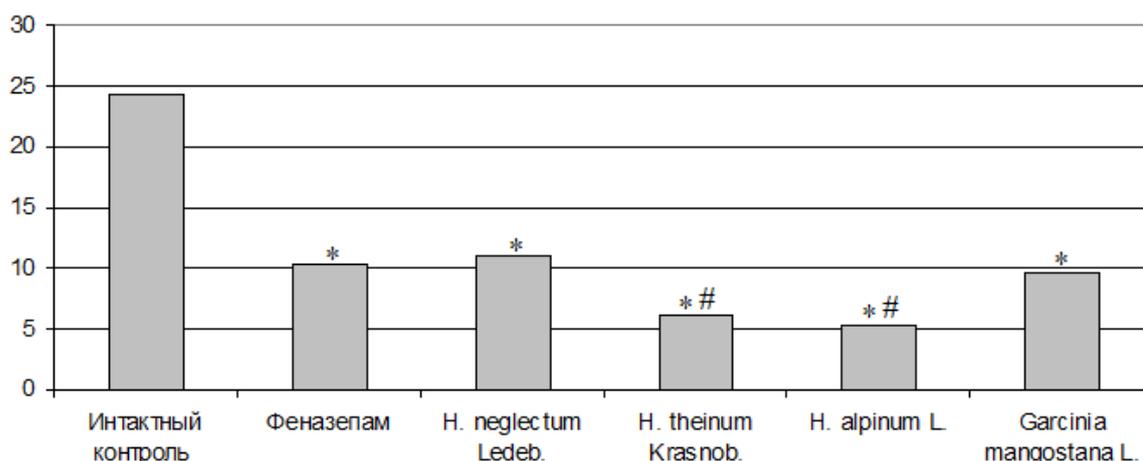


Рис. 1. Влияние исследуемых объектов на количество актов агрессии

Наиболее выраженное снижение актов агрессии отмечено в группах на фоне приема извлечений травы *H. alpinum* L. и корней *H. theinum* Krasnob.. Следует отметить, что данных группах животных по сравнению с группой, получавшей феназепам, так же наблюдалось достоверное снижение актов агрессии. В группах, на фоне приема извлечений перикарпия *Garcinia mangostana* L. и корней *H. neglectum* Ledeb. снижение актов агрессии находилось на одном уровне с феназепамом.

### Выводы

Наиболее выраженное снижение актов агрессии в тестировании «агрессивного поведения» отмечено в группах на фоне приема извлечений травы *H. alpinum* L. и корней *H. theinum* Krasnob. по сравнению с интактным контролем и группой феназепам. В группах, на фоне приема извлечений перикарпия *Garcinia mangostana* L. и корней *H. neglectum* Ledeb. противострессорное действие сравнимо с феназепамом.

Таким образом, на модели «агрессивного поведения» показано наличие антидепрессивной активности извлечений травы *H. alpinum* L., корней *H. theinum* Krasnob., корней *H. neglectum* Ledeb. и перикарпия *G. mangostana* L., что обуславливает перспективность данных растительных объектов в качестве профилактических и лечебных средств для снижения уровня тревожных и депрессивных состояний.

## Список литературы

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. И. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / пер. с англ. под ред. проф. А. С. Батуева // – М.: Высшая Школа, – 1991. – 398 с.
2. Изучение нейрпсихофармакологических эффектов экстракта *Hedysarum alpium* L. / Ю. С. Федорова, Н. И. Суслов, К. В. Шапошников, П. В. Кульпин // Национальное здоровье. – 2019. – № 3. – С. 66-74.
3. Федорова Ю. С., Суслов Н. И., Кульпин П. В., Шапошников К. В. Нейролептическое средство. Патент на изобретение RU 2713194 С1, 04.02.2020. Заявка № 2019100342 от 09.01.2019.
4. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», – 2005. – 832 с.
5. Casey, D. E. Side effect profiles of new antipsychotic agents // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57: (Suppl) 11: P. 40-45.
6. Coumestans from *Hedysarum multijugum* / W. Wang, Y. Y. Zhao, H. Liang et al. // *Asian Nat Prod Res*. – 2006. – Vol. 69, issue 6. – P. 876-880.
7. Delini-Stula, A. Enhanced functional responsiveness of the dopaminergic system\_the mechanism of anti-immobility effects of antidepressants in the behavioural despair test in the rat / A. Delini-Stula, E. Radeke, H. Van Riezen // *Neuropharmacology*. – 1988. – Vol. 27, № 9. – P. 943-947.
8. Gershon S., Elison A., Anxiolytic Profiles // *Clin Psychiatry* – 1983. – 44 (11, Sec. 2): P. 45-56.
9. Koch C. A. *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach* // Englewood: Roberts & Company Publishers, – 2004. – 429 p.
10. Correction of cholinergic abnormalities in mnestic processes with diterpene alkaloid songorine / Y. V. Nesterova, T. N. Povet'eva, N. I. Suslov, G. N. Zyuz'kov, V. V. Zhdanov, P. V. Kul'pin, K. V. Shaposhnikov, Yu. S. Fedorova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Т. 165. – № 1. – С. 10-13.

11. *Garcinia mangostana* Linn displays antidepressant-like and pro-cognitive effects in a genetic animal model of depression: a bio-behavioral study in the flinders sensitive line rat / I. Oberholzer, M. Möller, B. Holland, O. M. Dean, M. Berk, B. N. Harvey // *Metab Brain Dis.* – 2018. – Vol. 33. – P. 467-480.

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА МАНГУСТИНА И ВЫДЕЛЕННОЙ  
ФРАКЦИИ КСАНТОНОВ НА ВРЕМЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ В ТЕСТЕ  
«ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ОТЧАЯНИЯ»**

Федорова Ю. С.<sup>1</sup>, Кульпин П. В.<sup>2</sup>, Озджан А.<sup>3</sup>, Береговых Г. В.<sup>1</sup>,  
Денисова С. В.<sup>1</sup>, Третьяк В. М.<sup>1</sup>, Халахин В. В.<sup>1</sup>, Будаев А.В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, Россия, г. Томск*

<sup>3</sup>*Высшая школа им. Анатолий Имам Хатип, Турция, Деринкое,  
г. Невшехир*

**Аннотация:** В данной работе показано, что извлечения из перикарпия *Garcinia mangostana* L. (ксантоны) при курсовом применении могут оказывать значительное влияние на латентный период начала иммобилизации и суммарное время иммобильности в сравнении с контрольной группой в тесте «Поведенческого отчаяния». Полученные результаты позволяют предположить наличие у выделенных из экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L. Ксантонов наличие антидепрессантных свойств.

**Ключевые слова:** экстракт перикарпия *Garcinia mangostana* L., ксантоны, антидепрессантное действие.

**INFLUENCE OF MANGOSTEIN EXTRACT AND THE ISOLATED  
XANTHONE FRACTION ON THE TIME OF IMMOBILIZATION IN THE  
TEST OF «BEHAVIORAL DESPAIR»**

Fedorova Yu. S.<sup>1</sup>, Kulpin P. V.<sup>2</sup>, Ozzan A.<sup>3</sup>, Beregovich G. V.<sup>1</sup>, Denisova S. V.<sup>1</sup>,  
Tretyak V. M.<sup>1</sup>, Khalakhin V. V.<sup>1</sup>, Budaev A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>2</sup>*Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,  
Russia, Tomsk*

<sup>3</sup>*Higher School Anatoly Imam Hatip, Turkey, Derinkoe,  
Nevsehir*

**Abstract:** This paper shows that extracts from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. (xanthones) during course use can have a significant effect on the latent period of the onset of immobilization and the total time of immobility in comparison with the control group in the Behavioral Despair test. The obtained results suggest that xanthones isolated from the pericarp extract of *Garcinia mangostana* L. have antidepressant properties.

**Keywords:** pericarp extract *Garcinia mangostana* L., xanthones, antidepressant action.

## **Введение**

Актуальной проблемой экспериментальной фармакологии является поиск новых эффективных лекарственных средств, обладающих психотропным действием. Важным источником высокоселективных средств, обладающих этим видом активности, выступают растительные вещества – ксантоны [4].

Ксантоны известны своей способностью к селективному взаимодействию с рецепторами и в этом смысле представляют собой перспективный источник фармакологических препаратов с высокой степенью избирательности действия [3].

Востребованность таких лекарственных средств в клинике очевидна, так как многие патологические процессы в нервной системе, в частности, травмы мозга, постгипоксические состояния, состояния психоэмоционального

перенапряжения требуют активации процессов репаративной регенерации нервной ткани, ограничения воспалительных реакций, улучшения когнитивных функций и снижения уровня тревожности [1, 5].

### **Объекты и методы исследования**

Объектами исследования являлись высушенный водно-спиртовой экстракт перикарпия *Garcinia mangostana* L. и выделенная из перикарпия *Garcinia mangostana* L. сумма ксантонов.

Объекты исследования мышам вводили внутрижелудочно через зонд в рассчитанных дозах в течение 5 дней, предварительно растворив в воде очищенной. Группе интактного контроля вводили эквивалентное количество воды очищенной. Эксперименты начинались через 1 час после введения объектов исследования.

Тест «Поведенческого отчаяния» осуществлялся с помощью подвешивания мышей за хвост. Для этих целей применяли прочную белую нить, один конец которой закрепляли на расстоянии 10 мм от кончика хвоста мыши с помощью липкой ленты. Второй конец нити привязывали к концу горизонтально расположенного металлического стержня (диаметр сечения 10 мм). В этих условиях расстояние от мордочки пассивно висящего животного до поверхности лабораторного стола составляло 30 см. Эксперимент проводили в течение 6 мин, на протяжении которых фиксировалось время нахождения в позе иммобилизации, также фиксировалось время начала первого периода иммобилизации [2].

### **Результаты и их обсуждение**

Мышь, подвешенная за хвост с помощью куска клейкой ленты (безболезненный метод), инстинктивно пытается освободиться из этой неприятной ситуации. Однако после неудачных попыток сбежать испытуемые начинают демонстрировать поведение отчаяния и висят неподвижно в подвешенном состоянии. При этом считается, что выраженность отчаяния, определяемая неподвижностью, прямо зависит от депрессивных расстройств у испытуемых, и значительно снижается при приёме антидепрессантов. Методика

позволяет проводить быструю оценку психотропных эффектов лекарственных препаратов. Результаты исследования представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Влияние экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L. и выделенных из него ксантонов, на мышей – самцов линии CD-1 в тесте «Поведенческого отчаяния»**

| Препарат   | Доза, мг/кг | Начало иммобилизации, с | Суммарное время иммобилизации, с |
|--|-------------|-------------------------|----------------------------------|
| Контроль   | –           | 188±17,91               | 72,6±12,49                       |
| Экстракт перикарпия <i>Garcinia mangostana</i> L.                          | 10          | 165,5±25,65             | 92±13,8                          |
|  | 50          | 162±19,81               | 78,2±13,61                       |
|  | 200         | 137,8±12,74*            | 83,3±12,03                       |
|  | 1000        | 185,8±28,91             | 56,8±12,34                       |
| Ксантоны, выделенные из экстракта перикарпия <i>Garcinia mangostana</i> L. | 5           | 170,9±29,84             | 68,3±12,99                       |
|  | 25          | 171,3±28,03             | 61,8±14,05                       |
|  | 100         | 240,3±32,98             | 31,8±8,31*                       |
|  | 500         | 165,4±20,71             | 68,4±12,72                       |

Примечание \* – различия достоверны при сравнении с группой контроля при  $P < 0,05$

У животных всех групп наблюдалась тенденция к снижению времени начала иммобилизации (кроме группы, получавшей ксантоны в дозе 100 мг/кг). Суммарное время иммобилизации снижалось во всех группах, получавших ксантоны, в группе 100 мг/кг, снижение времени было достоверным.

В группах, получавших экстракт перикарпия *Garcinia mangostana* L. наоборот наблюдалась тенденция к увеличению суммарного времени иммобилизации, кроме группы животных, получавших экстракт перикарпия *Garcinia mangostana* L. в дозе 1000 мг/кг. По данным эксперимента можно предположить наличие антидепрессивного эффекта у ксантонов в дозе 100 мг/кг. В группах, получавших экстракт перикарпия *Garcinia mangostana* L., возможно предположить обратный эффект.

**Выводы**

Из представленных данных видно, что выделенные из экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L. ксантоны, введенные в дозе 100 мг/кг,

способны достоверно увеличивать латентное время до периода иммобилизации и достоверно снижать общее время иммобильности. Применение экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L. в дозе 200 мг/кг достоверно снижало латентное время до наступления иммобилизации. Полученные результаты позволяют предположить наличие у выделенных из экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L. Ксантонов наличие антидепрессантных свойств.

#### Список литературы

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

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

3. Oberholzer I., Möller M., Holland B., Dean O. M., Berk M., Harvey B. H. *Garcinia mangostana* Linn displays antidepressant-like and pro-cognitive effects in a genetic animal model of depression: a bio-behavioral study in the flinders sensitive line rat // *Metab Brain Dis.* – 2018. – Vol. 33. – P. 467-480.

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

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

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАМЯТИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНЫХ  
ПСИХОТИПОВ С ВРЕДНЫМИ ПРИВЫЧКАМИ ПОСЛЕ  
ПЕРЕНЕСЕННОГО КОРОНАВИРУСА**

Халецкая Д. А., Шукало М. В., Круглополова А. А.

*Кафедра патологической физиологии им. Д. А. Маслакова*

*Гродненский государственный медицинский университет, Республика*

*Беларусь, г. Гродно*

Научный руководитель – канд.биол.наук, доцент Троян Э. И.

**CHARACTERISTICS OF MEMORY IN YOUNG PEOPLE OF VARIOUS  
PSYCHOTYPES WITH BAD HABITS AFTER CORONAVIRUS**

Khaletskaia D. A., Shukalo M. V., Krugopolova A. A.

*Department of Pathological Physiology named after D. A. Maslakov*

*Grodno State Medical University, Republic of Belarus, Grodno*

Scientific supervisor – of the Candidate of Biology, Associate Professor

Troyan E. I.

**Актуальность**

В процессе адаптации организма к условиям внутренней и внешней среды важную роль играет центральная нервная система. Иногда причина нервной возбудимости не в психическом истощении, а в тревожно-мнительном характере, то есть определенном психотипе человека. Психологическому стрессу отводят важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Иногда причина нервной возбудимости не в психическом истощении, а в тревожно-мнительном характере, то есть определенном психотипе человека. Усугубляют такую ситуацию и вредные привычки человека: кофеин, энергетические напитки, стимуляторы и, конечно, курение. У людей, переболевших COVID-19, наблюдаются бессонница, тревожность, депрессия и ряд других симптомов.

Целью исследования явилось изучение влияния психотипа личности,

воздействия табакокурения на особенности и качество памяти у юношей, переболевших коронавирусной инфекцией.

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось у 12 юношей, студентов 3-го курса, которые в течение последних 4 месяцев переболели коронавирусной инфекцией, из них 6 юношей зависимых от табакокурения. Тип личности определяли с помощью опросника по методике Айзенка EPQ. Оценка качества памяти проводили с помощью теста, включающего 10 вопросов. Методика оценки памяти предусматривает изучение кратковременной и долговременной памяти на слова и цифры в вербальном предъявлении, а также кратковременной и долговременной зрительной памяти на материале 7 геометрических фигур, размещенных в 16 клетках. Методика позволяет оценить слуховую и зрительную память в пятибалльной шкале по числу правильно воспроизведенных объектов запоминания.

### **Результаты и их обсуждение**

По шкале нейротизма 15 обследованных студентов (группа 2) набрали более 16 баллов (N – 8-16 баллов), что свидетельствуют об их эмоциональной нестабильности. В этой группе зависимых от табакокурения оказалось 60%. В группе, включающей 7 эмоционально стабильных студентов (группа 1), набравших по шкале нейротизма до 15 баллов, курящих оказалось 40%. При интерпретации данных, полученных в результате тестирования студентов для оценки качества памяти, были получены следующие результаты. У молодых людей, зависимых от табакокурения, как из первой, так и из второй группы сумма баллов – 20,5, это достаточно посредственная память, у студентов с эмоциональной стабильностью без вредной привычки сумма баллов – 23,0, что свидетельствует о достаточно сильной памяти. У молодых людей с повышенным нейротизмом, особенно среди курильщиков, отмечается преобладание кратковременной памяти над долговременной.

Кроме того, у студентов, переболевших коронавирусной инфекцией, особенно среди курильщиков, отмечается преобладание кратковременной

памяти над долговременной.

### **Выводы**

Таким образом, у людей с нейротическим типом личности, особенно зависимых от табакокурения, после перенесенного COVID-19, отмечаются проблемы с качеством памяти и способностью долговременного запоминания.

### **Список литературы**

1. Зубрицкий, А. Н. Табак и табакокурение / А. Н. Зубрицкий. – ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 335 с.
2. Петровский, В. А. Индивидуальные особенности самоконтроля при организации внимания / В. А. Петровский, Е. М. Черепанова // Вопросы психологии, 1987. – № 5. – С. 34-41.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КЛЕТОЧНОГО СОКА ЛАПКИ ПИХТЫ СИБИРСКОЙ**

Худынцев К. А.<sup>1</sup>, Котова Т. В.<sup>2</sup>, Вальнюкова А. С.<sup>2</sup>, Жалсрай А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*заместитель главного механика*

<sup>2</sup>*д-р техн. наук, профессор, доцент; канд. хим. наук, доцент*

<sup>1</sup>*ООО «Таёжное», Россия, г. Томск*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

<sup>3</sup>*Институт традиционной медицины и технологии, Монголия,*

*г. Улаанбаатор*

**Аннотация:** Проведено исследование макро- и микроэлементов продукта переработки лапки пихты сибирской – клеточного сока. В тестируемом образце клеточного сока обнаружен уникальный комплекс минеральных элементов. Доказано, что выявленные токсичные элементы не оказывают вредного воздействия на живой организм. Клеточный сок пихты сибирской может быть рекомендован для дальнейшего использования в

медицине, фармацевтической и пищевой промышленности, в качестве природного адаптогена широкого спектра действия.

**Ключевые слова:** пихта сибирская, клеточный сок, минеральные элементы, токсичность.

## **STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF THE CELL JUICE OF THE SIBERIAN NEEDLE**

Khudyntsev K. A.<sup>1</sup>, Kotova T. V.<sup>2</sup>, Valnyukova A. S.<sup>2</sup>, Zhalsrai A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Deputy Chief Mechanic*

<sup>2</sup>*Dr. tech. Sciences, Professor, Associate Professor; cand. chem. Sciences,  
Associate Professor*

<sup>1</sup>*LLC Tazhnoye, Russia, Tomsk*

<sup>2</sup>*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

<sup>3</sup>*Institute of Traditional Medicine and Technology, Mongolia, Ulaanbaator*

**Abstract:** The study of macro- and microelements of the product of processing the paw of Siberian fir – cell sap was carried out. A unique complex of mineral elements was found in the tested sample of cell sap. It is proved that the identified toxic elements do not have a harmful effect on a living organism. Siberian fir cell juice can be recommended for further use in medicine, pharmaceutical and food industries, as a natural adaptogen with a wide spectrum of action.

**Keywords:** Siberian fir, cell sap, mineral elements, toxicity.

### **Введение**

Пихта сибирская – вечно зеленое растение. Достаточно распространенный вид хвойных деревьев, произрастает на всей территории Российской Федерации. Почки, молодые побеги, шишки, хвоя, живица и кора между собой отличаются по химическому составу. Основными компонентами хвои, шишек, побегов и почек в основном являются эфирные масла, дубильные вещества, витамины. В состав живицы входят эфирное масло,

смолы. Хвоя дополнительно богата биофлавоноидами, терпеноидами, фитонцидами, витаминами, микроэлементами и др. элементами.

Для пихты сибирской характерны следующие свойства:

- тонизирующее;
- антисептическое;
- противочинготное;
- общеукрепляющее;
- бактерицидное;
- противовоспалительное;
- регенерационное;
- болеутоляющее;
- успокаивающее.

Благодаря этим характеристикам составные части пихты сибирской нашли широкое применение в народной медицине и фармакологии.

Ценнейшим сырьем для производства медицинских препаратов, биологически активных добавок и некоторых продуктов питания являются продукты переработки лапки пихты сибирской. После дробления лапки и экстрагирования ее жидкой углекислотой образуется объединенный экстракт маслянистой и водной фракций (клеточный сок). Клеточный сок – комплекс биологически активных веществ [1], природный адаптоген широкого спектра действия, способен восстанавливать физиологические функции организма человека, оказывать сопротивление неблагоприятным факторам при инфекционных и вирусных заболеваниях. Продукты, изготовленные на основе клеточного сока, не являясь лекарственным средством, работают на иммунитет и могут быть использованы в профилактических целях в период массовых заболеваний и при восстановлении после болезней [2].

Минеральные вещества, входящие в состав клеточного сока пихты сибирской являются незаменимыми источниками питательных веществ.

Учитывая эффективность клеточного сока при воздействии на организм человека, поставлена цель исследований – изучить его элементный состав.

Задачи исследования: определить содержание макро- и микроэлементов в клеточном соке и токсичность в условиях *in vivo*.

### **Объекты и методы исследования**

Объекты: клеточный сок хвои пихты сибирской (летний), аутбредные мыши (самцы и самки) CD-1.

Лапки пихты сибирской заготовлены в июле 2021 г. на юге Томской области.

Элементный анализ проводили на приборе масс-спектрометр NexION 300D (Perkin Elmer, США).

Исследование токсичности клеточного сока – на аутбредных мышах. Содержание животных и дизайн эксперимента соответствовали директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Животных содержали в неполной барьерной системе в помещении с естественным освещением, контролируемые температурой (20-22 °С) и влажностью воздуха (не более 50 %). Кормление животных – дважды в день стандартным гранулированным кормом для грызунов. Поение – питьевой водопроводной водой, очищенной от твердых примесей, активного хлора, органических веществ и тяжелых металлов, с последующей стерилизацией УФО. Эвтаназию мышей осуществляли ингаляцией CO<sub>2</sub>.

Изучение токсичности образцов проводили при однократном внутрижелудочном через зонд введении в максимально допустимом объеме клеточного сока в дозе 5,0 г/кг аутбредным мышам CD-1 (что составляло 0,8 см<sup>3</sup> на 29 г массы). Показателями степени токсичности служили: общее состояние, поведение и выживаемость животных в течение 14 суток после введения тестируемого образца.

### **Результаты и их обсуждение**

Клеточный сок пихты сибирской представляет собой гомогенную жидкость темно-бордового цвета. Вкус – горький, специфический, хвойный. Аромат – специфический, хвойный. Окраска, по-видимому, обусловлена

наличием антоциановых соединений и высоким содержанием железа.

В свежеприготовленном клеточном соке определяли макро- и микроэлементы. Результаты исследования элементного состава тестируемых образцов представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Состав макро- и микроэлементов исследуемых образцов, мг/дм<sup>3</sup>**

| Элемент               | Содержание | Элемент    | Содержание | Элемент    | Содержание | Элемент    | Содержание |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Li</b>             | 0,001      | <b>K</b>   | 2,15       | <b>Cu</b>  | 4,59       | <b>Zr</b>  | 0,00068    |
| <b>Be</b>             | 0,0025     | <b>Ca</b>  | 56,50      | <b>Zn</b>  | 10,91      | <b>Nb</b>  | 0,0012787  |
| <b>B</b>              | 0,07       | <b>Sc</b>  | 0,00081    | <b>Ga</b>  | 0,00611    | <b>Mo</b>  | 0,0031     |
| <b>Na</b>             | 0,63       | <b>Ti</b>  | 0,0025     | <b>Ge</b>  | 0,00097    | <b>Ru</b>  | 0,00125    |
| <b>Mg</b>             | 3,25       | <b>V</b>   | 0,0078     | <b>As*</b> | 0,0051     | <b>Rh</b>  | 0,00001    |
| <b>Al*</b>            | 0,646      | <b>Cr</b>  | 0,114      | <b>Se</b>  | 0,01       | <b>Pd</b>  | 0,0025     |
| <b>Si</b>             | 1,08       | <b>Mn</b>  | 2,21       | <b>Br</b>  | 0,05       | <b>Ag</b>  | 0,0001     |
| <b>P</b>              | 1,62       | <b>Fe</b>  | 1250,14    | <b>Rb</b>  | 0,0013     | <b>Cd*</b> | 0,00696    |
| <b>SO<sub>4</sub></b> | 26,71      | <b>Co*</b> | 0,0133     | <b>Sr</b>  | 0,27       | <b>In</b>  | 0,0025     |
| <b>Cl</b>             | 1,55       | <b>Ni</b>  | 0,222      | <b>Y</b>   | 0,00005    | <b>Sn</b>  | 0,5505     |
| <b>Sb*</b>            | 0,00243    | <b>Eu</b>  | 0,0005     | <b>Ta</b>  | 0,001234   | <b>Bi</b>  | 0,00031    |
| <b>Te</b>             | 0,0125     | <b>Gd</b>  | 0,00125    | <b>W</b>   | 0,00113    | <b>Nd</b>  | 0,00125    |
| <b>I</b>              | 0,01       | <b>Tb</b>  | 0,00125    | <b>Re</b>  | 0,00125    | <b>Sm</b>  | 0,00125    |
| <b>Cs*</b>            | 0,00125    | <b>Dy</b>  | 0,00125    | <b>Os</b>  | 0,00125    | <b>Lu</b>  | 0,00125    |
| <b>Ba</b>             | 6,77       | <b>Ho</b>  | 0,00125    | <b>Ir</b>  | 0,00015    | <b>Hf</b>  | 0,0000899  |
| <b>La</b>             | 0,00002    | <b>Er</b>  | 0,00125    | <b>Pt</b>  | 0,00125    | <b>Tl*</b> | 0,00004    |
| <b>Ce</b>             | 0,00125    | <b>Tm</b>  | 0,00125    | <b>Au</b>  | 0,00125    | <b>Pb*</b> | 0,7173     |
| <b>Pr</b>             | 0,00125    | <b>Yb</b>  | 0,00125    | <b>Hg*</b> | 0,0002     |            |            |

Примечание: \* – токсичный элемент

В клеточном соке пихты сибирской идентифицирован 71 химический элемент. Микроэлементный состав представлен широким спектром элементов, в том числе таких редких, как скандий (Sc), галлий (Ga), германий (Ge), цирконий (Zr), ниобий (Nb) и др. Среди макроэлементов обнаружены железо (Fe), медь (Cu), марганец (Mg), хлор (Cl), фосфор (P) и др. Весьма опасную в токсикологическом отношении группу представляют элементы, которые несут непосредственный вред здоровью – токсичные элементы. Элементный анализ позволил выявить девять представителей этой группы: сурьму (Sb), алюминий (Al), цезий (Cs), кобальт (Co), мышьяк (As), ртуть (Hg), кадмий (Cd), таллий (Tl) и свинец (Pb). Поэтому в дальнейшем проведены

испытания на лабораторных животных.

Мыши поступали из маточного вивария на трое суток в виварную комнату лаборатории для адаптации. Животных распределяли на группы, используя в качестве критерия массу тела. После чего мышей готовили к эксперименту: взвешивали, рассчитывали количество тестируемого образца клеточного сока в соответствии с массой тела животных.

Отбор определенного количества тестируемого образца проводили в рабочей комнате с бактерицидным рециркулятором. До начала испытания в течение 10 минут лабораторные животные акклиматизировались в комнате для проведения исследования.

Температура тела животных соответствовала норме. Поведение характерно для лабораторных животных в нормальных благоприятных условиях. Выживаемость после однократного внутрижелудочного введения образцов клеточного сока в течение 14 суток составила 100 %. Таким образом, клеточный сок пихты сибирской можно отнести к 4 классу (вещества малоопасные) опасности в соответствии с ГОСТ 12.1007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

### **Выводы**

- клеточный сок пихты сибирской является богатым источником макро- и микроэлементов;
- токсичного влияния на живой организм не выявлено.

Анализируя результаты исследования, клеточный сок пихты сибирской можно рекомендовать в качестве биологически активной добавки для повышения иммунитета, в восстановительный период после тяжелых заболеваний, а также при повышенных психоэмоциональных, умственных и физических нагрузках, при производстве медицинских препаратов и в пищевой промышленности.

### **Список литературы**

1. Исследование химического состава отходов переработки пихтовой лапки / О. Н. Ухов, В. Н. Буркова, Г. И. Калинкина, Г. А. Терентьева // Химия

растительного сырья. – 2006. – № 1. – С. 55-58.

2. Оценка цитолитического эффекта тонизирующего напитка с экстрактом женьшеня / Т. В. Котова, А. Н. Солопова, А. С. Сухих, А. С. Разумов, А. С. Березина, В. М. Позняковский // Вопросы питания. – Т. 86. – № 1. – 2017. – С. 35-40.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКОЛОГО-ЭКОНОМЕТРИЧЕСКОГО ПОДХОДА В ОЦЕНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ**

Харина И. А.<sup>1</sup>, Джупарова И. А.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>преподаватель*

*<sup>2</sup>д-р фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой*

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Новосибирск*

**Аннотация:** В статье дана характеристика доступности фармацевтической помощи как одного из факторов, влияющих на сохранение здоровья человека. Осуществлен отбор первичных показателей, характеризующих доступность фармацевтической помощи отдельным категориям граждан на примере больных сахарным диабетом. Проведена типологизация муниципальных образований Новосибирской области по совокупному баллу доступности фармацевтической помощи больным сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** экология человека, фармацевтическая помощь, доступность, лекарственное обеспечение, сахарный диабет.

## **USING THE ENVIRONMENTAL-ECONOMETRIC APPROACH IN EVALUATION OF PHARMACEUTICAL CARE**

Kharina I. A.<sup>1</sup>, Dzhuparova I. A.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and*

**Abstract.** The article describes the availability of pharmaceutical care as one of the factors affecting the preservation of human health. The selection of primary indicators characterizing the availability of pharmaceutical care to certain categories of citizens was carried out using the example of patients with diabetes mellitus. The typology of the municipalities of the Novosibirsk region was carried out according to the total score of the availability of pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus.

**Key words:** human ecology, pharmaceutical care, accessibility, drug supply, diabetes mellitus.

### **Введение**

Экология человека – комплексная эколого-социально-экономическая отрасль знания, где все социальные, экономические и природные условия рассматриваются как одинаково важные составляющие среды жизни человека, обеспечивающие разные стороны его потребностей [1]. Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека, является объектом изучения одного из разделов экологии человека – медицинской экологии (рис. 1).

В связи с вышесказанным, вопросы, связанные с организацией надлежащего лекарственного обеспечения, доступной медицинской и фармацевтической помощи (ФП) населению, должны решаться в рамках создания благоприятной окружающей среды для пациентов.

В настоящее время в категорию наиболее уязвимых пациентов входят больные сахарным диабетом (СД), которая сегодня привлекает особое внимание эпидемическими темпами распространения [2]. Таким образом,

целью настоящего исследования явилась оценка доступности ФП больным СД в Новосибирской области (НСО) в разрезе ее муниципальных образований.

### Объекты и методы исследования

Объектом исследования являлась ФП, оказываемая больным СД на территории НСО. Материалами исследования послужили данные по лекарственному обеспечению больных СД в НСО за 2021г., нормативные документы, регламентирующие лекарственное обеспечение больных СД в РФ, Государственный реестр лекарственных средств РФ, реестр больных СД РФ. В ходе исследования применялись методы: эколого-эконометрический, статистический, логический, балльный, контент-анализ.



Рис. 1. Доступность фармацевтической помощи как один из показателей факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека

## Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования осуществлялся отбор первичных показателей, отражающих степень доступности ФП больным СД в муниципальных образованиях НСО. В результате был сформирован перечень из 8 показателей и проведена их классификация на две группы: стимуляторы, большому значению которых соответствовала высокая доступность ФП, и дестимуляторы, большому значению которых соответствовала низкая доступность ФП. Результаты классификации представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Классификация анализируемых первичных показателей, отражающих доступность фармацевтической помощи больным сахарным диабетом в Новосибирской области

| Стимуляторы   | Дестимуляторы  |
|---|--|
| Количество поставленных МНН;<br>Количество поставленных ТН;<br>Стоимость отпущенных рецептов. | Количество пациентов с СД на 1 медицинского работника, занятого выпиской льготных ЛП;<br>Среднее количество рецептов на 1 пациента с СД;<br>Количество рецептов на 1 пункт отпуска;<br>Средняя стоимость рецепта;<br>Доля рецептов, зарегистрированных на отсроченное обслуживание |

На втором этапе исследования была проведена стандартизация значений первичных показателей-стимуляторов по формуле 1 и показателей-дестимуляторов по формуле 2 [3]:

$$B_{ij} = \frac{X_{ij} - X_{i \min}}{X_{i \max} - X_{i \min}} \times 100 + 1 \quad (1)$$

$$B_{ij} = \frac{X_{i \max} - X_{ij}}{X_{i \max} - X_{i \min}} \times 100 + 1 \quad , \text{ где} \quad (2)$$

$B_{ij}$  – стандартизованное значение  $i$ -го первичного показателя доступности ФП  $j$ -го муниципального образования НСО;

$X_{ij}$  – значение  $i$ -го первичного показателя доступности ФП  $j$ -го муниципального образования НСО;

$X_{i \max}$  – максимальное значение  $i$ -го первичного показателя доступности ФП;

$X_{i \min}$  – минимальное значение  $i$ -го первичного показателя доступности ФП.

При этом была использована 101-балльная шкала, в соответствии с которой максимальное значение стимулятора или минимальное значение дестимулятора приравнивались к 101 баллу, а минимальное значение стимулятора или максимальное значение дестимулятора – к 1 баллу.

На третьем этапе исследования проводилась агрегация первичных показателей по формуле 3.

$$B_j = \frac{\sum_{i=1}^n B_{ij}}{n}, \text{ где} \quad (3)$$

$B_j$  – совокупный балл доступности ФП в  $j$ -м муниципальном образовании НСО;

$B_{ij}$  – стандартизованное значение  $i$ -го первичного показателя доступности ФП  $j$ -го муниципального образования НСО;

$n$  – количество анализируемых показателей доступности ФП.

Четвертый этап исследования включал распределение муниципальных образований НСО по совокупному баллу доступности ФП (см. таблицу 2). Определение количества интервалов и их величин осуществлялось по формуле Стерджесса.

**Таблица 2**

**Типологическая карта распределения муниципальных образований  
Новосибирской области по совокупному баллу доступности  
фармацевтической помощи**

| Тип           | Интервал $B_j$ | Удельный вес, % | Муниципальные образования                     |
|---------------|----------------|-----------------|---|
| I<br>(низкий) | до 35,33       | 8,57            | р.п. Кольцово, г. Искитим, Искитимский район  |
| II            | св. 35,33      | 14,29           | г. Бердск, районы Барабинский, Черепановский, |

| Тип                      | Интервал<br>В <sub>j</sub> | Удельный<br>вес, % | Муниципальные образования  |
|--------------------------|----------------------------|--------------------|--|
| (ниже<br>среднего)       | до 40,35                   |                    | Ордынский, Куйбышевский  |
| III<br>(средний)         | св. 40,35<br>до 45,37      | 17,14              | районы Татарский, Колыванский, Тогучинский,<br>Маслянинский, Краснозерский, Сузунский  |
| IV<br>(выше<br>среднего) | св. 45,37<br>до 50,39      | 17,14              | г. Обь, районы Каргатский, Карасукский,<br>Новосибирский, Чистоозерный, Мошковский   |
| V<br>(высокий)           | св. 50,39<br>до 55,41      | 28,57              | районы Кыштовский, Чановский, Венгеровский,<br>Кочковский, Доволенский, Чулымский, Купинский,<br>Коченевский, Убинский, Болотнинский |
| VI<br>(очень<br>высокий) | св. 55,41<br>до 60,43      | 14,29              | г. Новосибирск, районы Баганский, Здвинский,<br>Северный, Усть-Таркский  |

### Заключение

Совокупный балл доступности ФП больным СД в НСО в 8 муниципальных образованиях (22,86 %) по результатам расчета интерпретируется как «низкий» и «ниже среднего», что свидетельствует о неравных условиях к получению фармацевтической помощи больными СД. Разработка управленческих решений по выравниванию доступности ФП будет являться предметом дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Экология человека. Словарь-справочник / Н. А. Агаджанян, И. Б. Ушаков, В. И. Торшин [и др.]; под ред. Н. А. Агаджаняна. – М.: КРУК, 1997. – 208 с.
2. Дедов, И. И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №3. – С. 204-221 – URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12759/0> (дата обращения: 06.04.2022).
3. Джупарова, И. А. Типология фармацевтической помощи отдельным категориям граждан (на примере Сибирского федерального округа) / И. А. Джупарова // Вестник ВГУ. – 2010. – № 2. – С. 140-143.

# АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ПРИМЕРЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Шайкамалова Я. И.

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

Научный руководитель – д-р фарм. наук, профессор Гладунова Е. П.

**Аннотация:** В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 218 историй болезней пациентов, проходивших лечение в медицинских организациях г. Самары основные симптомы, сопутствующие заболевания, средняя длительность симптомов до поступления в стационар у пациентов обеих групп, а также основные лекарственные препараты, используемые для лечения инфекции. Анализ используемых ЛП и схем лечения должен быть положен в основу формирования оптимального ассортимента ЛП, прогнозирования потребности в ЛП на основе научно обоснованных фармакоэкономических подходов.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, лекарственное обеспечение, медицинские организации, затраты на лечение.

## ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ON THE EXAMPLE OF THE SAMARA REGION

Shaykamalova Y. I.

*Samara State Medical University, Russia, Samara*

Supervisor: Ph.D in History, Professor Gladunova E. P.

**Abstract:** The study carried out a retrospective analysis of 218 cases of patients treated in Samara medical institutions. The main symptoms, comorbidities, the average length of symptoms before admission to hospital in both groups of patients, as well as the essential drugs used to treat the infection have been identified.

The analysis of the drugs used and the treatment should form the basis for the formation of an optimal range of drugs, forecasting the need for drugs on the basis of scientifically sound pharmacoeconomic approaches.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, drug provision, medical organizations, treatment costs.

## **Введение**

В настоящее время внебольничная пневмония (ВП) занимает 5-7-е место среди главных причин смерти от инфекционных заболеваний в мире, в том числе в Российской Федерации [1, 4]. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, ВП занимает лидирующее положение в структуре заболеваний органов дыхания. Академик РАМН А. Г. Чучалин приводит цифру в 1,5 млн человек, болеющих пневмонией в России за год [2, 3].

Целью исследования явился анализ тактики фармакотерапии пациентов с ВП с целью формирования ассортимента антибактериальных лекарственных препаратов (АБЛП) для прогнозирования потребности и осуществления закупок для лечебных учреждений (ЛУ).

В соответствии с поставлено целью были решены следующие задачи: проведено изучение социального портрета пациентов с ВП, проходящих лечение в ЛУ Самарской области; проведен анализ антибактериальных препаратов, используемых для лечения ВП и анализ ЛП других фармакотерапевтических групп, используемых в комбинированной терапии ВП; дана оценка экономических затрат на ведение пациентов с ВП в Самарской области.

## **Объекты и методы исследования**

Материалами исследований явились 270 историй болезней пациентов с ВП, находившихся на лечении в стационарах Самарской области в период с 2015-2019 гг. В ходе исследований были использованы ретроспективный, графический, структурно-логический и статистический методы анализа.

Статическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0.

### **Результаты и их обсуждение**

На первом этапе исследования был проведен анализ заболеваемостью ВП на территории Самарской области за период с 2015 по 2019 годы.

Результаты анализа показали, что заболеваемость ВП за анализируемый период возросла на 32,7 %. Достаточно высокие показатели заболеваемости сохранялись в период с 2017 по 2019 годы.

Проведенный анализ демографических характеристик пациентов позволил смоделировать региональный портрет пациента.

Среди всей когорты пациентов 73,85 % (первая группа,  $n = 96$ ) проходили лечение в инфекционных отделениях (ИО), тогда как 26,15% (вторая группа,  $n = 34$ ) были переведены в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). И в ИО, и в ОРИТ наибольшая доля была представлена пациентами-женщинами. Их доля составила 76,04 % и 58,82 % соответственно. Средний возраст пациентов ИО составил  $65,15 \pm 6,92$  лет, а пациентов ОРИТ  $70,53 \pm 8,78$  лет. Разница в возрасте была статистически значимой ( $p = 0,000531$ , критерий Манна-Уитни  $U = 978,5$ ).

При анализе симптомов, предшествующих госпитализации, получены следующие данные. У пациентов обеих групп зарегистрированы кашель сухой (53,12 % против 58,8 %) или с трудноотделяемой мокротой (37,5 % против 32,35 %), одышка (68,75 % против 97,05 %), слабость (95,83 % против 100 %), ощущение сдавленности в грудной клетке (11,45 % против 8,82 %), потеря обоняния (21,86 % против 23,53 %) и насморк (22,92 % против 8,82 %).

Все пациенты были с хроническими сопутствующими заболеваниями, среди которых преобладали артериальная гипертензия (67,71 % против 82,35 %), сахарный диабет (19,79 % против 14,71 %), ожирение (4,17 % против 5,88 %), острые нарушения мозгового кровообращения (5,21 % против 11,76 %). У 11,46 % пациентов первой группы и у 11,76 % пациентов второй группы были выявлены хронические заболевания почек. Заболевания

желудочно-кишечного тракта зарегистрированы у 17,71 и 26,47 % пациентов соответственно.

Средняя длительность стационарного лечения составила  $14,1 \pm 2,51$  дней ДИ [2,19-2,93] для пациентов в первой группе и  $21,62 \pm 8,81$  дней ДИ [7,10-11,59].

На следующем этапе исследований был проведен анализ АБЛП, используемых в фармакотерапии ВП. Фармакоэпидемиологический мониторинг использования АБЛП в тактике лечения ВП показал, что за изучаемый период были зарегистрированы случаи применения схем антибактериальной терапии, не соответствующие клиническим рекомендациям (КР).

Анализ АБЛП показал, что у большинства пациентов использовались  $\beta$ -лактамы: цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) в качестве стартовой терапии. Средняя длительность назначения цефтриаксона составляла  $8,6 \pm 0,52$  [5,57-9,12] дней.

В 20,8 % случаев была проведена смена АБЛП. Чаще всего вторыми химеопрепаратами являлись антибиотики из группы макролидов (азитромицин и кларитромцин). Следует заметить, что данная схема не соответствует КР.

В 24,4 % случаев для стартовой терапии назначался ципрофлоксацин, имеющий невысокую активность в отношении грамположительных бактерий (пневмококков и стрептококков). Следует отметить значительное использование противогрибковых ЛП, сульфаниламидов, линкозамидов.

Стартовая монотерапия АБЛП была выявлена у 39,2 % пациентов с ВП, ступенчатая – у 26,4 %, а комбинированная – у 60,3 %. Для лечения пациентов с ВП были использованы 37 схем, которые соответствовали 180 комбинациям АБЛП, из которых около 40 % соответствовали КР.

Кроме АБЛП, пациенты с ВП получали ЛП из других фармакотерапевтических групп. Более 94 % пациентов с ВП получали секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей

(амброксол – 68,7 %; бромгексин – 26,4 %). При этом, бромгексин не входит в КР по лечению ВП. Около 22 % пациентам назначались нестероидные противовоспалительные ЛП. Около 30 % больным назначались антигистаминные ЛП (хлоропирамин – 7,8 %, лоратадин – 9,4 %; димедрол – 4,5 %).

В 68,9 % случаях пациенты получали витаминные ЛП (аскорбиновая кислота) и анаболики (инозин). Следует отметить, что использование отдельных ЛП не всегда являлось обоснованным с точки зрения доказательной медицины.

В ходе исследований был проведен фармакоэкономический анализ затрат на лечение ВП на примере ЛУ Самарской области (СО). Анализ затрат проводился на основе данных за 2019 год. Прямые затраты, связанные с госпитализацией пациентов с ВП, составили 483,7 млн.рублей, косвенные затраты – около 62,3 млн. рублей. Удельный вес прямых затрат составил 89,3 %.

Таким образом, затраты на лечение пациентов с ВП в 2019 году составили 546 млн. рублей. Если учесть, что региональный валовой продукт СО в 2019 г составил 1596,1 млрд. рублей, то затраты на лечение больных с ВП составили 0,034% от его величины.

### **Выводы**

1. Основная доля пациентов с ВП, это трудоспособное население в возрасте от 40 до 45 лет.

2. Для лечения ВП использовались более 37 схем, которые соответствовало 180 комбинациям АБЛП, из них только 40 % соответствовали КР.

3. Затраты на лечение пациентов с ВП в условиях стационара составили в 2019 г. 546 млн.рублей, что составило 0,034 % величины регионального валового продукта Самарской области.

4. Анализ схем фармакотерапии ВП в условиях медицинских организаций должен быть положен в основу формирования оптимального

ассортимента ЛП с целью прогнозирования потребности в ЛП и осуществления государственных закупок.

#### Список литературы

1. Биличенко, Т. Н. Смертность от болезней органов дыхания в 2014-2015 гг. и пути ее снижения / Т. Н. Биличенко, Е. В. Быстрицкая, А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, С. З. Батын // Пульмонология. – 2016. – № 26 (4). – С. 389-397.

2. Чучалин, А. Г. Затяжная пневмония / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 5-10.

3. Чучалин, А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 133-142.

4. Чучалин, А. Г. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, С. Н. Авдеев, И. Е. Тюрин, В. А. Руднов, С. А. Рачина, О. В. Фесенко // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 13-48.

### **ИЗУЧЕНИЕ ОБЪЕМОВ РЕГИОНАЛЬНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ Льготного лекарственного обеспечения детей в различных субъектах Российской Федерации**

Хусаинова А. И.<sup>1</sup>, Петрухина И. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*канд. фарм. наук, старший преподаватель*

<sup>2</sup>*заведующий кафедрой, д-р фарм.наук, доцент*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Самара*

**Аннотация:** Изучены объемы финансирования региональных программ льготного лекарственного обеспечения в 17 регионах Российской Федерации. Проанализированы расходы бюджетов субъектов РФ на лекарственное обеспечение детей до 3 лет, детей из многодетных семей в возрасте до 6 лет. Установлено, что реализация программ обеспечения данной категории региональных льготополучателей в субъектах РФ обусловлена особенностями, характерными для различных регионов РФ.

**Ключевые слова:** лекарственное обеспечение, льготное лекарственное обеспечение, льготные категории граждан, лекарственные препараты.

**STUDYING THE VOLUME OF REGIONAL FINANCING OF  
PREFERENT DRUG PROVISION FOR CHILDREN IN VARIOUS  
SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION**

Khusainova A. I.<sup>1</sup>, Petrukhina I. K.<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Ph.D. (Pharm.), senior lector*

*<sup>2</sup>head of the Department, Dr. Sci. of Pharmacy*

*Samara State Medical University, Russia, Samara*

**Abstract:** The volume of financing of regional programs of subsidized drug provision in 17 constituent entities of the Russian Federation was studied. The expenditures of the budgets of the constituent entities of the Russian Federation for drug provision of children under 3 years old, children from large families under the age of 6 years are analyzed. It has been established that the implementation of programs to provide this category of regional beneficiaries in the constituent entities of the Russian Federation is due to the features characteristic of different regions of the Russian Federation.

**Keywords:** drug provision, preferential provision of medicines, preferential categories of citizens, medical drugs.

## **Введение**

Охрана благополучия детей, правовая защита в сфере охраны здоровья и приоритетные права при оказании медицинской и лекарственной помощи являются одним из основных социально значимых задач в нашей стране. Данная задача реализуется в нескольких направлениях, в том числе посредством организации системы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) для данной категорий граждан [1-5]. В настоящее время реализуется программы ЛЛО детей до 3 лет, детей из многодетных семей в возрасте до 6 лет в рамках льготного лекарственного обеспечения по федеральной программы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) и региональных программ льготного лекарственного обеспечения (РПЛЛО). При этом важно учитывать, что большую часть расходов на льготные лекарственные препараты для детей идут из региональных бюджетов, а ввиду того, что уровни доходов регионов различны, в разных регионах страны граждане в разной степени могут воспользоваться льготами. [3, 4].

## **Объекты и методы исследования**

Исследованию подлежали количественные показатели РПЛЛО, полученные на основе данных органов управления здравоохранением субъектов РФ, предоставленных на основании специально разработанных анкет и карт-запросов. Проанализированы данные 17 регионов страны. В выборку были включены субъекты РФ с разной административной структурой, площадью территории, численностью населения, а также с различным уровнем социально-экономического состояния: Калужская область, Красноярский край, Мурманская область, Ненецкий автономный округ, Псковская область, Республика Бурятия, Республика Калмыкия, Республика Карелия, Республика Марий Эл, Севастополь город, Томская область, Тульская область, Удмуртская Республика, Хабаровский край, Чеченская Республика, Чукотский автономный округ, Ямало-Ненецкий автономный округ. При проведении анализа использованы методы

ретроспективного, сравнительного, логического, графического и контент-анализов.

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

Настоящему исследованию подлежали расходы бюджетов субъектов РФ на лекарственное обеспечение группы льготополучателей: «Дети до 3 лет, дети из многодетных семей в возрасте до 6 лет», при этом установлено, что по итогам 2020 г. совокупный объем финансирования по данной группе в 17 субъектах РФ составил более 350 млн. рублей. При этом отмечены разнородные показатели общего объема финансирования для данной категории граждан в разных регионах РФ. Наибольшие объемы финансирования РПЛЛО отмечены в Псковской области, Республике Бурятия, Чеченской Республике, городе Севастополе, Ямало-Ненецкий автономном округе, которые составляют 82,1 % от совокупного объема финансирования изучаемых регионов. Наименьшие значения данного показателя отмечено в Республике Марий Эл, Республике Калмыкия, Калужской области, Мурманской области, Тульской области, что составляет 1,7 % от совокупного объема финансирования изучаемых регионов.

В ходе дальнейшего исследования были изучены значения показателя среднего объема финансирования РПЛЛО на одного льготополучателя в субъектах РФ. Отмечено, что указанные значения существенно варьируют: от 22520,82 руб. на одного льготополучателя в год в Республике Карелия до 7,12 руб. в Тульской области, с учетом среднего значения данного показателя 979,90 руб. Максимальные значения данного показателя наблюдаются в Республике Карелия (22520,82 руб.), городе Севастополе (20916,99 руб.), Псковской области (4370,64 руб.), Чеченской Республике (2613,61 руб.), Ямало-Ненецком автономном округе (2028,08 руб.), минимальные значения данного показателя наблюдаются в Хабаровском крае (92,34 руб.), Воронежской области (88,87 руб.), городе Москва (79,47 руб.), Чувашской Республике (13,28 руб.), Тульской области (7,12 руб.).

В ходе дальнейшего исследования были изучены средние объемы

фактических затрат на 1 обратившегося льготополучателя. Указанный показатель проанализирован по данным 13 регионов: Калужская область, Мурманская область, Ненецкий автономный округ, Псковская область, Республика Бурятия, Республика Калмыкия, Республика Марий Эл, Севастополь город, Томская область, Удмуртская Республика, Хабаровский край, Чукотский автономный округ, Ямало-Ненецкий автономный округ.

Анализ показал, что при реализации РПЛЛО объемы фактических затрат на одного обратившегося льготополучателя заметно выше, чем объемы среднедушевого финансирования. Данный факт обусловлен тем, что показатель «обращаемость» в среднем составляет 48,8 %. Установлено, что значение данного показателя в разных субъектах РФ неоднородная и варьирует от 100 % в Республики Бурятия до 12,4 % в Мурманской области.

Далее в связи с учетом доли льготополучателей обратившихся за лекарственной помощью, был определен средний объем фактических затрат на 1 обратившегося льготополучателя. Данный показатель в изучаемых субъектах РФ варьирует от 26650,22 рублей в год в Псковской области до 433,21 рублей в год в Чувашской Республике, при этом среднее значение данного показателя по анализируемым субъектам РФ составляет 3170,39 руб. Наибольший объем финансирования отмечен в Псковской области (26650,22 руб.), городе Севастополе (24608,22 руб.), Ямало-Ненецком автономном округе (3042,42 руб.), Чукотском автономном округе (2307,65 руб.), Республике Марий Эл (2015,45 руб.), наименьший объем данного показателя наблюдается в Ненецком автономном округе (810,90 руб.), Хабаровском крае (747,26 руб.), Мурманской области (715,64 руб.), Калужской области (643,97 руб.), Томской области (433,21 руб.).

### **Выводы**

По итогам проведенного исследования реализации РПЛЛО определено, что объемы ЛЛО для детей до 3 лет, детей из многодетных семей в возрасте до 6 лет и имеющих право на получение лекарственной помощи в субъектах РФ имеет существенные различия, которые могут быть определены разными

финансовыми возможностями региональных бюджетов.

Результаты проведенного исследования могут быть положены в основу разработок методических подходов к совершенствованию лекарственного обеспечения данной категории граждан.

#### Список литературы

1. Петрухина, И. К. Построение структурно-функциональной модели лекарственного обеспечения населения: на примере субъектов РФ Приволжского федерального округа: автореф. дис. ... доктора фармацевтических наук: 14.04.03 / Петрухина, Ирина Константиновна. – Москва, 2017. – 48 с.

2. Петрухина, И. К. Построение структурно-функциональной модели лекарственного обеспечения населения: на примере субъектов РФ Приволжского федерального округа: дис. ... доктора фармацевтических наук: 14.04.03 / Петрухина, Ирина Константиновна. – Москва, 2017. – 600 с.

3. Постановление Правительства РФ от 30.07.94 г. N 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/101268/>

4. Федеральный закон от 22.08.2004 г. N 122-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О внесении изменений в законодательные акты РФ и признании утратившими силу некоторых законодательных актов РФ в связи принятием федеральных законов» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_49025/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_49025/)

5. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/)

## МЕЛАТОНИН В ЛЕЧЕНИИ БЕССОННИЦЫ

Шамсудинова С. А.

*ФГБОУ ВО «Кемеровский медицинский государственный университет»*

*Минздрава России, Россия, г. Кемерово*

Научный руководитель – канд. биол. наук, доцент Денисова С. В.

**Аннотация:** Рассмотрены биохимические и фармакологические свойства мелатонина как ЛС, а также проведен сравнительный анализ с бензодиазепинами.

**Ключевые слова:** мелатонин, бензодиазепины, характеристика, лекарственные средства, побочные эффекты, бессонница.

## MELATONIN IN THE TREATMENT OF INSOMNIA

Shamsudinova S. A.

*Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo*

Supervisor – Ph.D. in Pharmacology, Associate Professor Denisova S. V.

**Annotation:** The biochemical and pharmacological properties of melatonin as a drug are considered, as well as a comparative analysis with benzodiazepine is carried out.

**Keywords:** melatonin, benzodiazepines, characteristics, medications, side effects, insomnia.

### Введение

Ритм жизни современного человека, а также условия, в которых он оказывается ввиду сложных социальных, экономических, политически ситуаций, способны оказывать существенное влияние на психоэмоциональное здоровье, важнейшей составляющей которого является сон, как естественное физиологическое состояние. Полноценный сон обеспечивает качественное протекание таких процессов, как умственная деятельность, физическая

активность, социальное взаимодействие, настроение и др. Вышеуказанными факторами обусловлено появление на фармацевтическом рынке новых препаратов, корректирующих психоэмоциональное состояние, в том числе за счет улучшения процессов сна.

Актуальность данного исследования обусловлена, с одной стороны, возросшей потребностью в терапии бессонницы, с другой стороны, необходимостью сохранять физическую и когнитивную активность во время лечения при максимальной безопасности.

Цель данной работы – рассмотреть Мелатонин как инновационный препарат при терапии инсомнии.

Объекты исследования: Мелатонин, как лекарственное средство.

Методы исследования: изучение специальной и справочной литературы, периодических изданий, работа с материалами сети Интернет, беседа со специалистами, анализ полученной информации, сравнение.

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

Мелатонин – нейропептид, основной гормон эпифиза, производное биогенного амина серотонина, который синтезируется из аминокислоты триптофан. Секреция мелатонина происходит преимущественно в темное время суток, и ее качество напрямую зависит от цикла свет – темнота, а яркий свет полностью блокирует его синтез [2].

Еще в 70-х-80-х годах прошлого века, более десятка исследований выявили седативный и гипнотический эффект мелатонина, что послужило основанием для последующего его использования в качестве снотворного препарата [1].

Фармакология. В наше время основной механизм снотворного эффекта мелатонина не раскрыт полностью и однозначно, однако доказана его уникальность, которая заключается в регуляции циркадной ритмики и цикла «сон-бодрствование» [3]. Таким образом, мелатонин вызывает сон, сохраняя его физиологическую структуру, характеризующуюся ускоренным засыпанием, увеличенным общим временем сна, более редкими

пробуждениями, ощущением свежести и бодрости после пробуждения [1]. Указанные эффекты развиваются в течение 30 минут, так как мелатонин легко абсорбируется из ЖКТ. Полностью выводится почками. На территории РФ представлен препаратами Велсон, Мелаксн, Меларитм, Циркадин.

**Безопасность.** Химический аналог естественного мелатонина синтезируется из аминокислот растительного происхождения или из L-триптофана при помощи группы ферментов, и при этом сохраняет все свойства эндогенного мелатонина. Безопасность экзогенного мелатонина была подробно изучена на базе нескольких ведущих российских медицинских учреждений, среди которых ММА им. И.М.Сеченова: кафедра нервных болезней (1997 г.), кафедра геронтологии и гериатрии (1998 г.). Помимо безопасности, было отмечено, что за счет сохранения свойств медленноволнового глубокого сна, мелатонин нормализует артериальное давление, углеводный обмен и другие важные восстановительные процессы [4].

Перечисленные эффекты мелатонина делают его препаратом выбора при расстройствах сна у больных пожилого возраста, а также при инсомнии вторичного генеза [1].

Имеются данные о результатах исследования препаратов мелатонина при лечении бессонницы на фоне ИБС, АГ, геронтологических больных. Эффект проявлялся в умеренном гипотензивном действии, оптимизации кардиологических показателей на фоне улучшения общего самочувствия [1].

**Токсичность.** В 2000 году в двойном слепом рандомизированном контролируемом испытании было доказано полное отсутствие токсичности мелатонина в суточной дозе 10 мг (Seabra M.L., et al., 2000). Описаны также опыты безопасного использования мелатонина в дозах до 1 г (Левин Я. И., 2005).

В последние десятилетия ведущая роль в терапии бессонницы отводится бензодиазепинам. Этот класс психоактивных веществ характеризуется снотворным, седативным, анксиолитическим,

миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Многие из бензодиазепинов являются транквилизаторами, входят в широкую группу депрессантов центральной нервной системы [4].

Снотворный эффект этой группы препаратов изучен в 60-х годах прошлого столетия. Он обусловлен воздействием на альфа бензодиазепиновые рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Активация рецепторов приводит к открытию хлоридных ионных каналов, что стимулирует ГАМК, которая является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС. Благодаря высокой липофильности все БД хорошо всасываются из ЖКТ и имеют максимальность терапевтического эффекта в промежутках от 30 минут до 2-х часов. БД метаболизируются в печени до активных метаболитов и выводятся почками уже в неактивном виде [1]. Основными представителями бензодиазепинов, доступных в РФ, являются: диазепам, лоразепам, медазепам, мидазолам [1].

Безопасность. Длительное применение производных бензодиазепинов становится причиной развития осложнений и нежелательных эффектов. В первую очередь речь идет о привыкании и физической зависимости от лекарственных средств. Побочные эффекты в клинических исследованиях были зафиксированы почти у 41 % пациентов из общей выборки [1].

Токсичность. При монотерапии БД токсичность препаратов выражена незначительно, но при сочетании данной группы препаратов с антидепрессантами, антипсихотиками, антиконвульсантами, антигистаминными препаратами и алкоголем, возможно сильное увеличение токсического эффекта из-за синергизма действующих веществ.

В ходе изучения вышеуказанных лекарственных препаратов отмечено, что главной особенностью мелатонина является его органичность. Он способен вызывать физиологически сон, на фоне которого происходит повышение когнитивных и эмоциональных показателей, стабилизация нейроэндокринных процессов, с нормализацией их единых природных ритмов, на фоне которых развивается антиоксидантный и иммуностимулирующий

эффект. При этом мелатонин не вызывает привыкания и зависимости, не имеет опасных перекрестных реакций, а риск передозировки минимален. Однако при терапии препаратами мелатонина важно соблюдать гигиену сна, что может затруднять лечение десинхронозов.

В свою очередь бензодиазепины обладают высокой эффективностью при малых дозах, быстрым развитием снотворного эффекта, независимого от внешних условий. Однако бензодиазепины характеризуются нефизиологическим характером сна, сопровождающегося утренней сонливостью, снижением когнитивных функций; вызывают привыкание и зависимость; их передозировка может привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода, а также имеются опасные взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Ввиду указанных факторов, бензодиазепины входят в группу сильнодействующих веществ и являются рецептурными лекарственными средствами [1].

Таким образом, фармакологические препараты на основе мелатонина являются современным эффективным средством в лечении инсомнии, а также других патологий, протекающих на фоне дестабилизации эмоционально-психологических, ментальных и биоритмических расстройств.

#### Список литературы

1. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против // URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/melatonin-i-benzodiazepiny-v-lechenii-insomnii-za-i-protiv-obzor-literatury> (дата обращения: 20.04.2022).
2. Захаров А. В., Хивинцева Е. В., Пятин В. Ф., Сергеева М. С., Антипов О. И. Мелатонин – известные и новые области клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. Спецвыпуски, – 2017;117(4-2):74-78.
3. Бузунов Р. В. Роль мелатонина в лечении бессонницы и циркадных нарушений сна // Consilium Medicum. – 2014. – N 9. – С. 50-53.
4. Арендт Д. Чудо или миф? (Исследование мелатонина). Проблемы Эндокринологии // URL: <https://doi.org/10.14341/probl11768> (дата обращения: 20.04.2022).

Научное издание

I Международная научно-практическая конференция  
«ИНТЕГРАЦИЯ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ В  
МЕДИЦИНЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

отв. ред. Ю. С. Федорова, В. В. Халахин

16+

Подписано в печать 16.06.2022 г. Формат 60x84<sup>1</sup>/16. Печать офсетная.

Бумага офсетная № 1. Тираж 300 экз.

Кемеровский государственный медицинский университет  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

Сайт: [www.kemsmu.ru](http://www.kemsmu.ru)