

Сетевой научный журнал

Научный результат

Research result

Том 1

№3 2015

Сетевой научный рецензируемый журнал
Online scholarly peer-reviewed journal

*Медицина и
Фармация*



ISSN 2313-3955



9 772313 095000

Сайт журнала:
<http://rr.bsu.edu.ru>

НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

СЕРИЯ
«МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
Эл. № ФС77-55674 от 28 октября 2013 г.

Включен в библиографическую базу данных
научных публикаций российских ученых РИНЦ

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2013 г., ежеквартально
ISSN 2313-8955



Том 1. №3(5), 2015

Учредитель:

ФГАОУ ВПО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР СЕРИИ:

Ефремова О.А., доктор медицинских наук, профессор
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА СЕРИИ:

Новиков О.О., доктор фармацевтических наук, профессор
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ СЕРИИ:

Камышников Л.А., кандидат медицинских наук
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ СЕРИИ:

Ляшенко И.В., кандидат филологических наук, доцент
ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Чурносов М.И., доктор медицинских наук, профессор
Цимбалистов А.В., доктор медицинских наук, профессор

Журавлев Ю.И., кандидат медицинских наук, профессор
Должиков А.А., доктор медицинских наук, профессор

Ярош А.Л., кандидат медицинских наук, доцент
Олейник Н.В., доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Куликовский В.Ф., доктор медицинских наук, профессор, Россия

Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, Россия

Пахомов С.П., доктор медицинских наук, профессор, Россия

Спичак И.В., доктор фармацевтических наук, профессор, Россия

Олейник Е.А., доктор медицинских наук, профессор, Россия

Кубешова Г., доктор медицинских наук, профессор, Чехия

Лесовой В.Н., доктор медицинских наук, профессор, Украина

Каменов Б., кандидат наук, профессор, Сербия

Павлов Ч.С., доктор медицинских наук профессор, Россия

Гармаш О.И., доктор медицинских наук, профессор, Украина

Настаушева Т.Л., доктор медицинских наук, профессор, Россия

Гольцев А.Н., доктор медицинских наук, профессор, Украина

Гришин И.Н., доктор медицинских наук, профессор, Республика Беларусь

Гостищев В.К., академик РАМН, профессор, Россия

RESEARCH RESULT

MEDICINE AND PHARMACY
SERIES

Mass media registration certificate
El. № FS 77-55674 of October 28, 2013

Included into bibliographic database of scientific publications of
Russian scientists registered in the Russian Science Citation Index

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2013.
Frequency of publications: quarterly
ISSN 2313-8955



Volume 1. № 3(5), 2015

Founded by:

Belgorod State University

EDITOR-IN-CHIEF OF A SERIES:

Olga A. Efremova, Doctor of Medicine sciences, Professor
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF A SERIES:

Oleg O. Novikov, Doctor of of pharmacysciences sciences, Professor

EXECUTIVE SECRETARY:

Ludmila A. Kamyshnikova, Candidate of Medicine sciences

ENGLISH TEXT EDITOR:

Igor V. Lyashenko, Ph.D. in Philology, Associate Professor

MEMBERS OF AN EDITORIAL BOARD:

Mikhail I. Churnosov, Doctor of of medicine sciences, Professor

Aleksandr V. Tsimbalistov, Doctor of of medicine sciences, Professor

Yuriy I. Zhuravlev, Candidate of of medicine sciences, Professor
Aleksandr A. Dolzhikov, Doctor of of medicine sciences, Professor

Andrey L. Yarosh, Candidate of of medicine sciences, Docent

Natal'ya V. Oleynik, Doctor of of medicine sciences, Professor

EDITORIAL BOARD:

Vladimir F. Kulikovskiy, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia

Nina.I. Zhernakova, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

Sergey P. Pakhomov, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

Irina V., Spichak, Doctor of pharmacysciences, Professor, Russia

Elena A., Oleynik, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

Ganna Kubeshova, Doctor of of medicine sciences, Professor, Czech Republic

Vladimir N. Lesovo, Doctor of of medicine sciences, Professor, Ukraine

Borislav Kamenov, Candidate of medicine sciences, Professor, Serbia

Chavdar S Pavlo, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

Olga.I. Garmas, Doctor of of medicine sciences, Professor, Ukrain

Tat'yana L. Nastaushcheva, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

Anatoliy N. Gol'ce, Doctor of of medicine sciences, Professor Russia

Igor' N. Grishin, Doctor of of medicine sciences, Professor, Republic of Belarus.

Viktor K. Gostishchev, Academician of R.A.M.S., Professor, Russia

Куликовский В.Ф., Новиков О.О., Селютин О.А., Жилиякова Е.Т., Писарев Д.И. Прогнозируемые нелекарственные осложнения в терапии с использованием инфузионных растворов.....	5
Жернакова Н.И., Лебедев Т.Ю., Лебедев Д.Т., Постникова Л.И. Некоторые аспекты состояния здоровья студентов медицинских специальностей.....	15
Спичак И.В., Белоусов Е.А., Белоусова О.В., Карасев М.М. Фармакоэкономическое исследование ассортимента биологически активных добавок аптечной организации.....	20
Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Органометрические показатели щитовидной железы крыс в период реадaptации после 60-ти дневного введения тартразина и использования мексидола.....	28
Бочарова К.А. Профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у пациентов с бронхиальной астмой.....	36
Хлебникова И.Ю., Богат С.В., Гребенникова Е.М. Использование малоинвазивных методов для лечения синдрома гемоперитонеума в гинекологической практике многопрофильного стационара.....	43
Ораева Б.Н., Атаев О.Г., Коротенко Т.И. Пульсовое давление как предиктор формирования гипертензии.....	50
Гайворонская М.А., Тюрин Е.Б., Кривошапова И.И. Туберкулез как один из факторов профессионального риска у работников медицинских учреждений.....	55
Камышников Л.А., Макарян Б.С. Соблюдение принципов здорового образа жизни, в фокусе - студенты медицинского института.....	64
Рудых Н.А., Сиротина С.С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области.....	72
Корниенко И.В., Новиков О.О., Писарев Д.И., Малютин А.Ю. Сравнительный химический анализ эфирного масла шишкоягод <i>Juniperus Communis L.</i> из разных регионов Российской Федерации.....	80
Масленников А.А., Оболонкова Н.И. Сравнительная оценка эффективности хиксозида при туберкулезе органов дыхания.....	89

Kulikovskii V.F., Novikov O.O., Seljutin O.A., Zhilyakova E.T., Pisarev D.I. Projected non-drug complications in therapy with using of infusion solutions	5
Zhernakova N.I., Lebedev T.Yu., Lebedev D.T., Postnikova L.I. Some aspects of the health status of medical students	15
Spichak I.V., Belousov E.A., Belousova O.V., Karasev M.M. Pharmacoeconomic the study of the range dietary supplements pharmacy.....	20
Morozov V.N., Morozova E.N. Organometric parameters of rats' thyroid gland in the readaptation period after 60-day administration of tartrazine and using of mexidol	28
Bocharova K.A. Prevention of respiratory infections in patients with bronchial asthma.....	36
Khlebnikova I.J., Bogat S.V., Grebennikova E.M. The use of minimally invasive techniques for the treatment of syndrome hemoperitoneum in gynecological practice multidisciplinary hospital...	43
Orayeva B.N., Atayev O.G., Korotenko T.I. Pulse pressure as a predictor of the development hypertension.....	50
Gaivoronskaya M.A., Turina E.B., Krivoshepova I.I. Tuberculosis as a factor in occupational hazards have health workers.....	55
Kamyshnikova L.A., Makaryan B.S. Compliance with the principles of a healthy lifestyle. the focus is on medical students.....	64
Rudych N.A., Sirotnina S.S. Genetic relations russian and ukrainian population of the Belgorod region.....	72
Kornienko I.V., Novikov O.O., Pisarev D.I., Malyutina A.Yu. Comparative analysis of the essential oil chemical composition of <i>Juniperus Communis L.</i> cone from different regions of the Russian Federation.....	80
Maslennikov A.A., Obolonkova N.I. Comparative evaluation of hixozide in respiratory tuberculosis.....	89
Sevruk I.A., Pisarev D.I., Novikov O.O., Alekseeva K.A., Malyutina A.Yu. Investigation of <i>Ocimum Basilicum L.</i> essential oil composition of the flora of Belgorod region.....	97

Северук И.А., Писарев Д.И., Новиков О.О., Алексеева К.А., Малютина А.Ю. Исследование состава эфирного масла базилика обыкновенного - <i>Ocimum Basilicum L.</i> флоры Белгородской области.....	97
Автина Т.В., Куликов А.Л., Покровский М.В. Разработка и валидация методики количественного определения иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.....	104
Nagorniy V.A., Trunova R.B., Mukhina T.S., Khabibullin R.R., Tverskoi A.V. Rare case of type II glycogen storage disease.....	112
Корниенко И.В., Новиков О.О., Писарев Д.И., Малютина А.Ю. Сравнительный анализ экстрагирующей способности различных концентраций спирта этилового для изолирования комплекса флавоноидов из плодов <i>Juniperus Communis L.</i>	118
Белусов Е.А., Белусова О.В. Фармакоэкономическое исследование как способ оценки эффективности терапии аллергического ринита.....	131
Белусов Е.А., Белусова О.В. Влияние маркетинговых подходов на комплексные продажи в аптеке.....	137
Малютина А.Ю., Шестопалова Н.Н. Исследование состава полисахаридных комплексов <i>Achyrophorus Maculatus L.</i> флоры Тульской области.....	143
Казакова В.С., Новиков О.О., Жилякова Е.Т. Перспективы использования факторов роста в восстановление костной ткани. Обзор литературы.....	151
Сабельникова Н.Н., Писарева Н.А., Кочкаров В.И., Жилякова Е.Т., Новиков О.О. Результаты сравнительного исследования фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина.....	159
Костина Д.А., Покровская Т.Г., Мартынова О.В., Довгань А.П., Литвинова А.С. Роль метаболической эндотоксемии в развитии сердечно-сосудистых и обменных заболеваний.....	164

Avtina T.V., Kulikov A.L., Pokrovsky M.V. Development and validation of methods of quantitative determination of imatinib in the blood plasma by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection	104
Nagorniy V.A., Trunova R.B., Mukhina T.S., Khabibullin R.R., Tverskoi A.V. Rare case of type II glycogen storage disease.....	112
Kornienko I.V., Novikov O.O., Pisarev D.I., Malyutina A.Yu. Comparative analysis of the extraction ability of ethyl alcohol different concentrations to isolate a complex of flavonoids from <i>Juniperus Communis L.</i> fruits.....	118
Belousov E.A., Belousova O.V. Pharmacoeconomic study as a way of assessing the effectiveness of treatment of allergic rhinitis.....	131
Belousov E.A., Belousova O.V. The influence of marketing approaches to integrated sales in pharmacies.....	137
Malyutina A.Yu., Shestopalova N. N. Investigation of <i>Achyrophorus Maculatus L.</i> polysaccharide complex composition of the flora of Tula region	143
Kazakova V.S., Novikov O.O., Zhilyakova E.T. Prospects for the use of growth factors in bone tissue regeneration. Literature review.....	151
Sabelnikova N.N., Pisareva N.A., Kochkarov V.I., Zhilyakova E.T., Novikov O.O. The results of a comparative analysis of the pharmacologic activity of the loratadine submicrostructured substance.....	159
Kostina D.A., Pokrovskaia T.G., Martynova O.V., Dvogan A.P., Litvinova A.S. Role of metabolic endotoxemia in the development of cardiovascular and metabolic diseases.....	164

УДК 615.065 : 615.451.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-5-14

*Куликовский В.Ф.,
Новиков О.О.,
Селютин О.А.,
Жилякова Е.Т.,
Писарев Д.И.*

ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Куликовский Владимир Федорович, директор Медицинского института, заведующий кафедрой госпитальной хирургии (базовая), доктор медицинских наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: kulikovsky@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Селютин Олег Анатольевич, директор ГУЗ «Воронежский ЦКК И СЛС»

Государственное учреждение здравоохранения «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств»; ул. Писателя Маршака, 1, Воронеж, 394051, Россия; E-mail: selutin@ckksls.vrn.ru

Жилякова Елена Теодоровна, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Писарев Дмитрий Иванович, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

АННОТАЦИЯ

В настоящее время в обороте лекарственных средств широко представлены инфузионные растворы в стеклянных флаконах, закупоренных резиновыми пробками. Данные пробки изготовлены с использованием в качестве растворителя резины сероуглерода. При хранении данных лекарственных средств происходит выделение сероуглерода из материала пробок и накопление его в лекарственной форме. Присутствие примеси сероуглерода в данных лекарственных средствах не допустимо. Однако в существующих нормативах определение данной примеси не предусмотрено. Сероуглерод относится к веществам 2 класса токсичности. Смертельная доза при поступлении внутрь составляет 1 г. Оказывает местное раздражающее, резорбтивное действия. Обладает психотропными, нейротоксическими свойствами, которые связаны с его наркотическим воздействием на центральную нервную систему. С целью изучения широты обозначенной проблемы коллективом авторов были проведены пилотные исследования ряда лекарственных средств для инфузий.

Ключевые слова: нелекарственные осложнения; инфузионные растворы; сероуглерод.

UDC 615.065 : 615.451.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-5-14

*Kulikovskii V.F.,
Novikov O.Ol.,
Selyutin O.A.,
Zhilyakova E.T.,
Pisarev D.I.*

**PROJECTED NON-DRUG
COMPLICATIONS IN THERAPY
WITH USING OF INFUSION
SOLUTIONS**

Kulikovskii Vladimir Fedorovich, *Director of the Institute of Medicine, Head of the Department of Hospital Surgery (basic), Doctor of Medicine, Professor*

Department of Hospital Surgery (basic)
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: kulikovsky@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich, *Head of department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Selyutin Oleg Anatolevich,

Director of Voronezh Center of quality control and certification of medicines
State Health Care Institution "Voronezh Center of quality control and certification of medicines"
1 The writer Marshak St., Voronezh, 394051, Russia; E-mail: selutin@ckksls.vrn.ru

Zhilyakova Elena Teodorovna

Head of department of Pharmaceutical Technology, Doctor of Pharmacy, Professor
Department of Pharmaceutical Technology
Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Pisarev Dmitri Ivanovich, *Associate Professor, Doctor of Pharmacy, Associate Professor*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

Currently, an infusion solutions in glass vials, sealed with rubber stoppers commonly presented in the turnover of drugs. These stoppers are made with using of carbon disulfide as solvent rubber. By medicines storing carbon disulfide is released from the material accumulation and plugs it into a dosage form. The presence of these carbon disulfide impurities in medicaments is unacceptable. Carbon disulfide is a substance of Class 2 toxicity. Lethal dose admission inside is 1 gram. Provides local irritant, resorptive action. It has psychotropic, nephrotoxic properties that relate to its narcotic effects on the central nervous system. To study the breadth of the problem indicated by a group of authors have conducted pilot studies of a number of drugs for infusion.

Keywords: non-drug complications; infusion solutions; carbon bisulfide.

«Лекарственные средства, выпускаемые в обращение на территории Российской Федерации, при условии их использования в соответствии с рекомендациями врача и инструкцией по медицинскому применению в течение срока их годности и надлежащих условий хранения, не должны причинять вреда жизни или здоровью человека» [26].

Проект технического регламента целесообразно рассматривать в контексте действующих нормативно-правовых актов. В настоящее время основные звенья цепочки лекарственного обращения: доклинические и клинические исследования, регистрация препаратов, их производство, оптовая и розничная торговля, уничтожение регулируются рядом законов («О лекарственных средствах», «О лицензировании отдельных видов деятельности») и подзаконных актов (постановления Правительства, приказы, инструкции и др.). Наряду с этим в отрасли действуют некоторые нормативы из сферы технического регулирования (обязательное декларирование соответствия).

Действующая нормативно-правовая база отрасли далека от совершенства, однако в целом она направлена на комплексное обеспечение эффективности, безопасности и фармацевтических аспектов качества лекарственных средств. В этой связи необходимо уточнить, что «безопасность лекарственных средств» - понятие условное, относительное; по существу оно означает допустимый или приемлемый риск причинения вреда здоровью. Уровень этого риска различен для разных препаратов, поскольку он неразрывно связан с оценкой их эффективности, которая различна. Следовательно, в практическом плане невозможно отделить меры по обеспечению безопасности ЛС от таковых по обеспечению их эффективности. Именно по этой причине первый проект технического регламента в российском фармацевтическом секторе именовался «О лекарственных средствах».

Если поставить себе целью подготовить техрегламент по безопасности ЛС, соответствующий этому названию, в него следовало бы включить фармакопейные требования в части стерильности и контроля примесей, а также пункты правил GMP, направленные на предотвращение перекрестного и случайного загрязнения продукции. Однако и в этом случае оставшаяся часть фармакопейных статей и правил GMP все равно содержала бы важней-

шие меры по обеспечению безопасности ЛС. Это касается, например, методик определения подлинности ЛС, поскольку они в равной мере используются для обеспечения как эффективности, так и безопасности препаратов.

В настоящее время в обороте лекарственных средств широко представлены инфузионные растворы в стеклянных флаконах, укупоренных резиновыми пробками. Данные пробки изготовлены с использованием в качестве растворителя резины сероуглерода. При хранении данных лекарственных средств происходит выделение сероуглерода из материала пробок и накопление его в лекарственной форме.

Присутствие примеси сероуглерода в данных лекарственных средствах не допустимо. Однако в существующих нормативах определение данной примеси не предусмотрено.

Резиновые медицинские пробки, используемые для укупорки лекарственных препаратов, относятся к первичной упаковке и используются в комбинации с лекарственными препаратами, являясь их составной частью [9].

К упаковочным медицинским резиновым пробкам, используемым для укупорки стерильных форм лекарственных препаратов, которые, вводятся непосредственно в кровь больного человека, и проходят совместную (финишную) стерилизацию с лекарственным препаратом в укупоренном состоянии такими как, солевые физиологические растворы внутривенного введения: 0,9% раствор хлорида натрия, ацесоль, дисоль, трисоль и т.д., глюкоза, новокаин, аминокaproновая кислота, полиглюкин, реополиглюкин, реамберин, кровезаменители, инфузионные растворы, консервированная кровь и ее компоненты, гомоконсерванты, инъекционные формы антибиотиков, бактериологические и биологические водно-солевые растворы, предъявляются очень высокие требования по безопасности и эффективности, которые необходимо обеспечивать на всех этапах: разработки, испытаний, производства и приемки готовых пробок [9].

Требования к производству лекарственных средств, в том числе к упаковочным медицинским резиновым пробкам установлены регламентирующими стандартами МЗ РФ:

- ГОСТ Р 52537-2006;
- ГОСТ Р ИСО 52249-04;
- ГОСТ 64-02-003-2002;

- «Методические рекомендации для практических и научных работников» № 98/194;

- Требованиями к упаковке, сформулированными GMP (Good Manufacturing Practice), в Руководстве ВОЗ «Надлежащая производственная практика для фармацевтической продукции» [9].

Самой главной задачей является анализ «загрязнений» лекарственных средств. Получение достоверной и полной информации о составе, качественном и количественном содержании примесей, мигрирующих из пробок в лекарственные средства, необходимо для прогнозирования степени риска лекарственных средств, сохранности их функциональных (терапевтических, лечебных) свойств, гигиенической и токсикологической оценки и выполнения мероприятий по охране здоровья больного человека, что подразумевает эффективность лечения, но, в первую очередь, сохранение жизни. Если анализ самих лекарственных препаратов осуществляется по разработанным методикам (Фармакопейным статьям), то анализ примесей и оставшиеся непрореагированные ингредиенты в каучуках, а затем и в резине, требуют более сложного и всестороннего подхода при исследованиях из-за многочисленных побочных реакций, протекающих при получении исходных каучуков, затем резиновых смесей, воздействия различных видов санитарно-гигиенических обработок и совместной стерилизации с лекарственными средствами [9].

Любые «загрязняющие» вещества являются источником возникновения сложной системы компонентов, накопление которых и их химическую активность и токсичность не всегда можно предвидеть, предсказать их свойства и степень воздействия или взаимодействия с лекарственными препаратами, а, так же, накопление в лекарственном препарате и попадание вместе с ним непосредственно в кровь больного человека [9].

В реальных условиях накопление мигрирующих растворимых органических, неорганических и газообразных веществ в лекарственных препаратах рассматриваются просто как загрязнения, а действие идентифицированных веществ оценивается как изолированные по ПДК без учета и химической активности и свойств при нахождении совместно с другими в лекарственных препаратах длительное время. Пробки в процессе длительного хранения непосредственно контактируют с лекарственными препаратами, поэтому теоретически и практически должен рассматриваться вопрос

взаимодействия мигрирующих веществ и продуктов деструкции, выделяющихся из пробок с лекарственными препаратами [9].

Рецептуры резиновых смесей для производства пробок, методы санитарно-химического контроля были разработаны в 1985 г. и основывались на методах аналитического контроля, достоверных в то время, но они продолжают действовать и в настоящее время. Эти методы санитарно-химического контроля в настоящее время не обеспечивают гарантирующего контроля как требуют этого «Правила» GMP ВОЗ и ГОСТ Р 52249-04 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [9].

Расширение ассортимента лекарственных препаратов, с одной стороны, и перевод с 01.01.2005 г. отечественных фармацевтических предприятий на выпуск лекарственных препаратов по требованиям мирового стандарта GMP ВОЗ и ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» с другой стороны, ужесточили требования, предъявляемые к физико-химическим и биологическим показателям медицинских резиновых пробок, что обуславливает срочную необходимость проведения комплекса научно-исследовательских работ по определению индивидуального состава и в абсолютных количествах в объеме одной укупоренной единице лекарственного препарата веществ [9].

Действующая в настоящее время методика в соответствии с ВОЗ и нормативной документацией РФ качественного определения «летучих сульфидов», которая основана на переводе всех выделяющихся серосодержащих газообразных веществ в сероводород в растворе лимонной кислоты в автоклаве, а затем в сульфид свинца, не дает достоверных качественных и количественных данных по выделению истинных серосодержащих газообразных веществ, так как переводит все серосодержащие вещества в сероводород, что не позволяет определить какой действительно компонент, введенный в состав полимера, ответственен за их образование. Кроме того, методика очень трудоемка [9].

Сегодня проведенная предварительная сравнительная оценка действий методов санитарных обработок на серийные образцы пробок от некоторых отечественных и зарубежных фирм - производителей, наиболее широко представленных на российском рынке, проводимых перед укупоркой показали,

что они увеличивают миграцию не только всех введенных ингредиентов в каучуки и резиновые смеси, но и способствуют образованию новых, а также оказывают деструктивное действие на полимерную основу, что было установлено по увеличению миграции углеводородных радикалов бутилкаучука [9].

Установлено, что Тиурам Д в процессе вулканизации полностью претерпевает превращения с образованием токсичных и канцерогенных веществ, в т.ч. сероуглерода [9].

Сероуглерод относится к веществам 2 класса токсичности. Смертельная доза при поступлении внутрь составляет 1 г. Оказывает местное раздражающее, резорбтивное действия. Обладает психотропными, нейротоксическими свойствами, которые связаны с его наркотическим воздействием на центральную нервную систему. Ряд исследователей полагают, что сероуглерод является скорее не нервным, а сосудистым ядом [30].

Сероуглерод поступает в организм преимущественно через дыхательные пути. Возможно проникновение через неповрежденную кожу. Частично выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, большая же часть подвергается химическим превращениям и выводится из организма с мочой, а отчасти с калом в виде неорганических сульфатов и других серосодержащих соединений. Сероуглерод выделяется с молоком кормящих матерей. Оказывает токсическое действие, вызывая преимущественно поражение нервной системы [24].

Установлено тетурамоподобное действие сероуглерода. При приеме спиртных напитков под влиянием тетурама происходит усиленная выработка уксусного альдегида, сероуглерода и др. [34].

Интоксикация сероуглеродом легкой степени подобна алкогольному опьянению - возбуждение, немотивированные поступки; интоксикации средней тяжести протекают в форме острой психотической вспышки, обычно оставляющей серьезные последствия; тяжелые - подобны хлороформному наркозу; возможны последующие нарушения психики [24].

Хроническая интоксикация в начальной стадии характеризуется развитием астенического или неврастенического синдрома с вегетативной дисфункцией. Упорные головные боли, расстройства сна (сонливость или бессонница, обильные сновидения), общая слабость, потливость, неприятные ощущения

в области сердца. Сравнительно рано развиваются нарушения эмоциональной сферы: раздражительность, резкие колебания настроения. Объективными симптомами в этой стадии интоксикации являются вялость, быстрая истощаемость, ослабление памяти и внимания, эмоциональная лабильность, явления вегетативной дисфункции, угнетенно конъюнктивального и глоточного рефлексов. При прогрессировании интоксикации нарастает интенсивность жалоб, усиливаются вегетативные нарушения. Нередко уже в этой стадии интоксикации могут быть обнаружены поражения периферической нервной системы, преимущественно в виде вегетативно-сенситивного полиневрита [24].

При дальнейшем прогрессировании токсического процесса развивается диффузное органическое поражение центральной нервной системы, протекающее по типу энцефалопатии или энцефалополлиневрита. В этой стадии интоксикации наблюдаются интенсивные головные боли, резкое снижение памяти, иногда галлюцинации, состояние депрессии, апатии (потеря интереса к работе, развлечениям, равнодушие к близким людям), заторможенность, немотивированные приступы гнева [24].

На фоне выраженного астенического синдрома определяются органические микросимптомы. Явления полиневрита в этой стадии могут быть выраженными, но могут и отсутствовать [24].

Как в функциональной, так и в органической стадии интоксикации могут наблюдаться пароксизмальные вегетативные кризы. Наряду с изменениями нервной системы, при хронической интоксикации сероуглеродом отмечаются различные нарушения сердечно-сосудистой системы - нейроциркуляторная дистония (чаще по гипертоническому типу), миокардиодистрофия. Продолжительное воздействие сероуглерода может способствовать развитию атеросклероза мозговых и коронарных артерий. У многих больных сероуглеродной интоксикацией наблюдаются ретинопатии (микроаневризмы, точечные или сливные геморрагии, экссудаты в сетчатке) [24].

Нередко обнаруживаются нарушения функции эндокринных желез (потеря либидо, расстройства менструального цикла и нарушения беременности у женщин, импотенция у мужчин), заболевания органов пищеварения (нарушение желудочной секреции,

гастриты, язвенная болезнь), нарушение функции печени. В крови иногда наблюдаются умеренная гипохромная анемия, моноцитоз и лимфоцитоз, низкая СОЭ [24].

Тетурамоподобное действие сероуглерода и превращение в организме тетраэтилтиурамдисульфида в сероуглерод определяют необходимость рассмотрения токсикологических свойств тетурама.

Описаны случаи отравления тетраэтилтиурамдисульфидом людей с летальным исходом [7, 8, 11].

Отравления могут возникать при непосредственном контакте с веществом, например, в процессе его производства, хранения и применения, а также вследствие аварий, в условиях загрязнения окружающей среды отходами химических производств и т.п. [6, 10, 12].

Летальная доза для человека составляет 30 г тетурама, которая уменьшается при наличии алкоголя в крови более 1% до 1 г [18].

В организме тетраэтилтиурамдисульфид и некоторые его метаболиты ингибируют ацетальдегиддегидрогеназу, задерживают ферментную биотрансформацию на этапе образования уксусного альдегида алкоголя, катехоламинов и серотонина [19]. В результате ингибирования им и его метаболитами ферментативных систем в организме повышается содержание ацетальдегида, дофамина и одновременно снижается содержание норадреналина, адреналина и 5-гидроксииндол-3-уксусной кислоты [1].

Непосредственно отравление вызывают токсические метаболиты тетурама, в основном сероуглерод и диэтилтиокарбамиды, которые связывают металлы, выполняющие роль кофакторов многих ферментных систем. Это сопровождается снижением концентрации норадреналина в тканях и нарушением во многих функциональных системах, получающих адренергическую регуляцию (гемодинамики, дыхания, желудочно-кишечного тракта, ЦНС) [21].

Тetraэтилтиурамдисульфид оказывает токсичное действие на многие органы и системы: печень [16, 17, 20, 23], поджелудочную железу [16, 31], мочеполовые органы [28, 31], вызывая в их строении и функциях различного рода изменения. Кроме того, тетурам инактивирует сульфгидрильные группы серосодержащих ферментных систем (гексокиназы, каталазы, НАД, сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы и др.), что приводит к наруше-

нию тех обменных процессов, в которых эти ферменты участвуют [22, 25, 2].

Тетурам оказывает непосредственное влияние на различные звенья обмена веществ, образуя ковалентные связи с SH-группами в активном центре альдегиддегидрогеназы и других ферментов [3, 4] и, тем самым, оказывая неспецифическое угнетающее действие на их активность. Накапливающийся в тканях при введении тетурама ацетальдегид (особенно в комбинации с этанолом), реагирует с кетокислотами, SH- и NH₂-группами белков и некоторыми липидами, в частности с фосфатидилэтаноламином. Следовательно, дисульфирам и его метаболиты могут оказывать и прямое, и опосредованное действие на превращение липидов в организме [29, 5].

Клиническая картина «этанол-тетурамовой» реакции не зависит от количества принятого этанола, а зависит от дозы принимаемого тетраэтилтиурамдисульфида. Спровоцировать развитие данной реакции могут не только алкогольные напитки, но и винный уксус, спиртосодержащие лекарственные препараты.

Клиническая картина выражается интенсивной головной болью, головокружением, двоением в глазах, общей слабостью, покраснением кожных покровов («пылающая кожа»), возбуждением, одышкой, тошнотой, многократной рвотой, болями за грудиной, тахикардией и др. [14, 33]. Часто развивается миоз, иногда – блефароспазм. Первоначально АД кратковременно повышается, на высоте «реакции» начинает снижаться параллельно угнетению сознания. Считают, что большой прием этанола вызывает гипотензию с самого начала развития «этанол-тетурамовой» реакции. При гипертоксической реакции возникает судорожный синдром, нарушение ритма сердца, кома, глубокая гипотензия, остановка дыхания [18, 27].

Многие формы отравлений тетраэтилтиурамдисульфидом представляют трудности для диагностики, поскольку специфических и особенно патогномоничных симптомов в развитии «этанол-тетурамовой» реакции нет [21, 27].

С целью изучения широты обозначенной проблемы коллективом авторов были проведены пилотные исследования ряда лекарственных средств для инфузий. Результаты оказались неутешительными: в паровой фазе всех исследуемых образцов, укуренных резиновыми пробками, достоверно обнаружен сероуглерод [13].

ЛИТЕРАТУРА:

- Lam J.P., Mays D.C., Lipsky J.J. Inhibition of Recombinant Human Mitochondrial and Cytosolic Aldehyde Dehydrogenases by Two Candidates for the Active Metabolites of Disulfiram // *Biochemistry*. 1997. Vol. 36, № 44. P. 13748-13754.
- Matthies L. Nachweis und Quantifizierung von Hemmstoffen der Acetaldehyd-Dehydrogenase in Basidiomyceten. [S. l.]: Göttingen, 1986. 65 p.
- Stathi P., Louloudi M., Deligiannakis Y. Effects of Dissolved Carbonates and Carboxylates on the Sorption of Thiuram Disulfide Pesticides on Humic Acids and Model Surfaces // *Environ. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41, № 8. P. 2782–2788.
- Stefan C., Nobel I., Kimland M. Disulfiram Is a Potent Inhibitor of Proteases of the Caspase Family // *Chem. Res. Toxicol.* 1997. Vol. 10, № 12. P. 1319–1324.
- Valentine H.L., Viquez O.M., Amarnath K. Nitrogen Substituent Polarity Influences Dithiocarbamate-Mediated Lipid Oxidation, Nerve Copper Accumulation, and Myelin Injury // *Chem. Res. Toxicol.* 2009. Vol. 22, № 1. P. 218–226.
- Буркацкая Е.Н., Глысина Г.Г., Карпенко В.Н. Лабораторная диагностика интоксикаций пестицидами. М.: Медицина, 1978. 125 с.
- Бырько В.М. Дитиокарбаматы. М.: Наука, 1984. 185 с.
- Воздействие препаратов с противоалкогольной активностью на фармакокинетику этанола / В.В. Лелевич [и др.] // *Фармакология и токсикология*. 1989. Т. 52, № 4. С. 85–88.
- Рецептура и свойства резин для изготовления изделий медицинского назначения. Каталог-справочник / Р.А. Вышегородская, Г.К. Мельникова, И.А. Элькина [и др.]. М. : ЦНИИТЭнефтехимия, 1985. 560 с.
- Гигиенические критерии состояния окружающей среды 78. Дитиокарбаматные пестициды, этилентиомочевина и пропилентиомочевина: общее введение / Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1991. 143 с.
- Глухова Л.Г. Сочетанное влияние пестицидов и этанола на организм человека (обзор литературы) // *Врачебное дело*. 1989. № 11. С. 102–106.
- Грушевская Н.Ю. Определение ускорителя вулканизации тиурама Д и некоторых продуктов его превращения при санитарно-химических исследованиях резин // *Гигиена и санитария*. 1986. № 4. С. 66–67.
- Контроль качества инфузионных лекарственных препаратов. Спектрофотометрическая методика обнаружения и количественного определения сероуглерода / А.А. Зинченко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, [и др.]. // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина Фармация*. 2015. № 16 (213), вып. 31. С. 230-235.
- Каскевич Л.М. Влияние тетраметилтиурамдисульфида на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы // *Фармакология и токсикология*. 1976. Т. 39, № 1. С. 56–59.
- Каскевич Л.М., Безуглый В.П. Клиника хронических интоксикаций, вызванных тетраметилтиурамдисульфидом // *Врачебное дело*. 1973. № 3. С. 5–7.
- Каскевич Л.М. Применение реогепатографии в диагностике токсикохимических поражений печени у лиц, работающих с ТМТД // *Гигиена и санитария*. 1975. № 10. С. 2.
- Климова А.А. Экспрессия гетероорганических антигенов – негистоновых хромосомных белков почечной природы в клетках печени крыс после введения тетурама и N-нитрозодиэтиламина // *Экспериментальная онкология*. 1990. Т. 12, № 4. С. 76–77.

18. Клиническая токсикология детей и подростков / под. ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, И.К. Цыбулькина. СПб.: Интермедика, 1999. 400 с.
19. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий / под ред. А.Ю. Магалифа. М.: Изд-во Рос. мед. унта им. Н.И. Пирогова, 1999. 111 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 14-е издание. М.: Новая волна, 2001. 608 с.
21. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей. Н.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. 798 с.
22. Непесова Ш.А., Васильев А.В., Тутельян В.А. Активность ферментов лизосом различных органов крыс при воздействии тетраметилтиурамдисульфида // Гигиена и санитария. 1985. № 1. С. 89-91.
23. О влиянии дисульфирама на функцию печени / Г.П. Колупаев [и др.] // Советская медицина. 1986. № 5. С. 81-82.
24. Отравление сероуглеродом. Электронный ресурс: <http://www.f-med.ru/toksikologia/serouglerod.php> (дата обращения: 21.11.2015).
25. Познякова, Т.Н. Ингибирование дисульфирамом альдегидредуктазы печени крыс // Украинский биохимический журнал. 1987. Т. 59, № 3. С. 19-23.
26. Проект Технического регламента о безопасности лекарственных средств. Электронный ресурс: <http://www.pharmax.ru/index.php?showtopic=9774&mode=threaded&pid=11213> (дата обращения: 21.11.2015).
27. Регистр лекарственных средств России РЛС: энциклопедия лекарств –15-й вып. М.: РЛС–2007, 2006.1488 с.
28. Репродуктивная функция крыс при острой и хронической интоксикации тетраметилтиурамдисульфидом / А.Ф. Василос [и др.] // Гигиена и санитария. – 1978. № 6. С. 37-40.
29. Селевич М.И., Караедова Л.М., Островский Ю.М. Влияние дисульфирама на метаболизм липидов в печени крыс // Фармакология и токсикология. 1989. Т. 52, № 6. С. 69-72.
30. Сероуглерод (CS₂) класс опасности-2. Электронный ресурс: <http://umc.kirov.ru/materials/ahov/serouglerod.htm> (дата обращения: 21.11.2015).
31. Станевская Т.Ю., Гришкова Л.И. Особенности мочевого осадка и протеинурии у больных хроническим алкоголизмом до и в процессе лечения тетурамом // Урология и нефрология. 1990. № 2. С. 20-23.
32. Станкевич П.Б., Курбат Н.М. Влияние тетурама и диэтилдитиокарбамата натрия на моторную функцию ЖКТ животных // Здравоохранение Белоруссии. 1988. № 8. С. 42-44.
33. Структурно-метаболические и функционально-поведенческие показатели постнатальной токсичности тетраметилтиурамдисульфида в эксперименте / Л.Н. Бадаева [и др.]. // Гигиена и санитария. 1986. № 6. С. 23-26.
34. Тетурам (Teturamum) Фармакологическое действие. Электронный ресурс: <http://med-z.info/6012> (дата обращения: 21.11.2015).

REFERENCES:

1. Lam, J.P. Mays, D.C., Lipsky, J.J. Inhibition of Recombinant Human Mitochondrial and Cytosolic Aldehyde Dehydrogenases by Two Candidates for the Active Metabolites of Disulfiram. *Biochemistry*. Vol. 36, № 44. 1997: P. 13748-13754.
2. Matthies, L. *Nachweis und Quantifizierung von Hemmstoffen der Acetaldehyd-Dehydrogenase in Basidiomyceten*. [S. l.]: Göttingen, 1986. 65 p.
3. Stathi, P., Louloudi, M., Deligiannakis, Y. Effects of Dissolved Carbonates and Carboxylates on the Sorption of Thiuram Disulfide Pesticides on Humic Acids and Model Surfaces. *Environ. Sci. Technol.* Vol. 41, № 8. 2007: P. 2782-2788.
4. Stefan, C., Nobel, I., Kimland, M. Disulfiram Is a Potent Inhibitor of Proteases of the Caspase Family. *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 10, № 12. 1997: P. 1319-1324.
5. Valentine, H.L. Viquez, O.M., Amarnath, K. Nitrogen Substituent Polarity Influences Dithiocarbamate-Mediated Lipid Oxidation, Nerve Copper Accumulation, and Myelin Injury. *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 22, № 1. 2009: P. 218-226.
6. Burkatskaya E.N., Glycina, G.G., Karpenko, V.N. *Laboratory diagnosis of intoxication with pesticides*. M.: Medicine, 1978. 125 p.
7. Byrko, V.M. *Dithiocarbamates*. M.: Nauka, 1984. 185 p.
8. Impact of anti-alcohol active drugs on the pharmacokinetics of ethanol / V.V. Lelevich [et al.]. *Pharmacology and Toxicology*. V. 52, № 4. 1989: P. 85-88.
9. *Formulation and properties of rubber for the manufacture of medical products. Business Directory* / R.A. Vyshegorodskaya, G.K. Melnikova, I.A. Ally [et al.]. M: TsNIITeneftshimiya, 1985. 560 p.
10. Health Criteria Environment 78. Dithiocarbamate pesticides and Ethylenethiourea propylentiochevina: general introduction / *World Health Organization*. Geneva, 1991. 143 p.
11. Glukhov, L.G. The combined impact of pesticides and ethanol on the human body (review). *Physician business*. № 11. 1989: P. 102-106.
12. Grushevskaya, N.Y. Determination of vulcanization accelerator thiuram D, and some products of its transformation in the sanitary-chemical investigations of rubber. *Hygiene and sanitation*. № 4. 1986: P. 66-67.
13. Quality control of infusion medications. The spectrophotometric method of detection and quantification of carbon disulfide / A.A. Zinchenko, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, [et al.]. *Scientific statements Belgorod State University. Series: Medical Farmatsiya*. № 16 (213), Vol. 31. 2015: P. 230-235.
14. Kaskevich, L.M. Influence tetramethylthiuramdisulphide on exocrine pancreatic function. *Pharmacology and Toxicology*. V. 39, № 1. 1976: P. 56-59.
15. Kaskevich, L.M., Bezuglyi, V.P. Clinic chronic intoxications caused Tetramethylthiuramdisulphide. *Physician business*. № 3. 1973: P. 5-7.
16. Kaskevich, L.M. Application reogepatografii toksikohimicheskikh in the diagnosis of liver disease in people working with TMTD. *Hygiene and sanitation*. № 10. 1975: P. 2.
17. Klimov, A.A. Expression of antigens heteroorganic - non-histone chromosomal proteins renal nature in the liver cells of rats after administration teturama and N-nitrosodiethylamine. *Experimental oncology*. V. 12, № 4. 1990: P. 76-77.
18. *Clinical Toxicology of children and adolescents* / Edited by I.V. Markova, V.V. Afanasyeva, I.K. Tsybulkin. SPb.: Intermedika, 1999. 400 p.
19. *Medicines at the clinic alcohol and drug abuse* / Edited by A.Yu. Magalif. M.: Publishing House of the Russian Medical University by N.I. Pirogov name, 1999. 111 p.
20. Mashkovskii, M.D. *Drugs*. 14th edition. M.: New Wave, 2001. 608 p.

21. Mikhailov, I.B. *Basics of pharmacotherapy for children and adults: a guide for doctors*. М.: AST; СПб.: Owl, 2005. 798 p.
22. Nepesova, Sh.A. Vasilyev, A.V., Tutelian, V.A. Lysosomal enzyme activity of various organs of rats under the influence of tetramethylthiuramdisulphide. *Hygiene and sanitation*. № 1. 1985: P. 89-91.
23. The effect of disulfiram on liver function / G.P. Kolupaev [et al.]. *Soviet medicine*. № 5. 1986: P. 81-82.
24. *Poisoning by carbon disulphide*. Electronic resource: <http://www.f-med.ru/toksikologia/serouglerod.php> (date of circulation: 11.21.2015).
25. Poznyakova, T.N. Inhibition of disulfiram aldehydoreduktazy rat liver. *Ukrainian Biochemical Journal*. V. 59, № 3. 1987: P. 19-23.
26. *Draft Technical Regulations on Safety of Medicines*. Electronic resource: <http://www.pharmax.ru/index.php?showtopic=9774&mode=threaded&pid=11213> (date of circulation: 11.21.2015).
27. *The register of medicines Russian radar: Encyclopedia of medicines -15 th issue*. М.: RLS-2007 to 2006. 1488.
28. The reproductive function of rats after acute and chronic intoxication tetramethylthiuramdisulfidom / A.F. Vasilos [et al.]. *Hygiene and sanitation*. 1978. № 6. P. 37-40.
29. Selevich, M.I. Karaedova, L.M., Ostrovsky, Y.M. Influence of disulfiram on the metabolism of lipids in the liver of rats. *Pharmacology and Toxicology*. V. 52, № 6. 1989: P. 69-72.
30. *Carbon disulfide (CS 2) Hazard Class 2*. Electronic resource: <http://umc.kirov.ru/materials/ahov/serouglerod.htm> (date of circulation: 11.21.2015).
31. Stanevsky, T.Y., Grishkova, L.I. Features urinary sediment and proteinuria in chronic alcoholics before and during treatment Teturamom. *Urology and nephrology*. № 2. 1990: P. 20-23.
32. Stankevich, P.B., Kurbat, N.M. Influence teturama diethyldithiocarbamate and sodium on motor function of the gastrointestinal tract of animals. *Health of Belarus*. № 8. 1988: P. 42-44.
33. Structural and functional-metabolic and behavioral indicators of postnatal toxicity tetramethylthiuramdisulphide experiment / L.N. Badaeva [et al.]. *Hygiene and sanitation*. № 6. 1986: P. 23-26.
34. *Teturam (Teturamum) Pharmacological action*. Electronic resource: <http://med-z.info/6012> (date of circulation: 11.21.2015).

УДК 613-057.875:61

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-15-19

*Жернакова Н.И.,
Лебедев Т.Ю.,
Лебедев Д.Т.,
Постникова Л.И.*

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

Жернакова Нина Ивановна,

д.м.н., декан факультета Лечебного дела и педиатрии Медицинского института,

НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

Лебедев Тихон Юрьевич,

к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института,

НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: lebedev_t@bsu.edu.ru

Лебедев Дмитрий Тихонович,

студент Медицинского института,

НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: 962612@bsu.edu.ru

Постникова Людмила Илинична,

к.м.н., доцент факультетской терапии Медицинского института,

НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: postnikova@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье изучается вопрос, отражающий проблему состояния здоровья у обучающихся медицинским специальностям. Учтены особенности подготовки специалистов медицинского профиля, связанного, как с продолжительностью обучения, так и с реализуемой тяжелой умственной и психоэмоциональной нагрузкой. Авторами проведено исследование с использованием оценки студентами состояния здоровья, качества жизни, уровня их материального благосостояния и социальной поддержки на основании метода анкетирования с использованием визуальных аналоговых шкал, включенных в анкету. Показано, что более чем у половины обучающихся уже на первом курсе имеются те или иные хронические заболевания и преобладающие – заболевания органа зрения. Обращено внимание на то, что у студентов медицинских специальностей имеется приверженность к здоровому образу жизни и распространенность вредных привычек невысока. Прослеживается, что все же почти у трети студентов имеется гиподинамия и каждый четвертый студент имеет признаки астенизации. Подчеркнуто, что показатель качества жизни данной категории обучающихся наиболее тесно коррелирует с уровнем их материального благосостояния.

Ключевые слова: медицинское образование, здоровый образ жизни, качество жизни, индекс массы тела, визуальные аналоговые шкалы, корреляционный анализ, рекомендации Всемирной Организации здравоохранения.

UDC 613-057.875:61

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-15-19

Zhernakova N.I.,
Lebedev T.Yu.,
Lebedev D.T.,
Postnikova L.I.

**SOME ASPECTS
OF THE HEALTH STATUS
OF MEDICAL STUDENTS**

Zhernakova Nina Ivanovna

Doctor of Medical Sciences, Dean of the Faculty of General Medicine and Pediatrics

The Institute of Medicine, Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

Lebedev Tikhon Yurievich

PhD in Medicine, Associate Professor

Department of Faculty Therapy

The Institute of Medicine, Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: lebedev_t@bsu.edu.ru

Lebedev Dmitry Tikhonovich

Student,

The Institute of Medicine, Belgorod State National Research University

85 Pobeda St., Belgorod, 308025, Russia

e-mail: 962612@bsu.edu.ru

Postnikova Lyudmila Ilinichna

PhD in Medicine, Associate Professor

Department of Faculty Therapy

e-mail: postnikova@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

The article discusses the problem of the health status of medical students. The authors consider the specific character of medical specialists training, taking into account the duration of training and severe mental and emotional load it requires. The authors conducted the study, using the students' assessment of their health, their quality of life, the level of material well-being and social support. The study was based on the method of questioning, using visual analog scales included into the questionnaire. The study has revealed the fact that more than half of the students in their first year of study already have some chronic diseases, mostly vision disorders. It was noted that medical students have a commitment to a healthy lifestyle, and the prevalence of harmful habits is low. However, a third of the students have a lack of exercise, and every fourth student has the symptoms of asthenia. It is emphasized that the index of quality of life of students in this category is most closely correlated with the level of their material well-being.

Keywords: health education; healthy living; quality of life; body mass index; visual analog scale; correlation analysis; recommendations of the World Health Organization.

Медицинское образование заслуженно считается одним из самых сложных для обучающихся. Объективным подтверждением этого является уже хотя бы то, что образовательные стандарты большинства врачебных специальностей отводят на первый этап высшего медицинского образования 6 лет [1, 2], в то время как аналогичная подготовка по большинству других специальностей и направлений подготовки ограничивается 4-5 годами. Здоровье – ценнейший ресурс любого человека, однако для выпускника медицинского вуза сохранение и укрепление здоровья имеет еще один важный аспект: пациенту трудно относиться с доверием к рекомендациям врача, имеющего нездоровый вид и страдающего большим количеством хронических заболеваний. Недаром, еще в Древнем Риме была популярна крылатая фраза: *Medice, cura te ipsum* (Врач, исцелись сам) [3].

Тяжелые умственные и психоэмоциональные нагрузки, возникающие в процессе обучения врачебным специальностям, являются серьезным испытанием для организма будущего выпускника, поэтому исследования, посвященные проблеме изучения здоровья обучающихся, его взаимосвязи с качеством и образом жизни являются актуальными и практически значимыми.

Материал и методы.

Исследование проводилось методом анкетирования. В анкетном опросе участвовали 121 студент 1 курса факультета лечебного дела и педиатрии Медицинского института НИУ «БелГУ» (специальность 31.05.01 Лечебное дело). Среди обследуемых преобладали девушки, доля которых составляла 81,82%. На долю юношей пришлось 18,18% респондентов. Средний возраст обследуемых составил $18,29 \pm 0,19$ года, средний рост – $169,66 \pm 0,70$ см, вес – $58,99 \pm 1,07$ кг. Оценка студентами состояния здоровья, качества жизни, уровней материального благосостояния и социальной поддержки проводилась по визуальным аналоговым шкалам (ВАШ), включенным в анкету. Диапазон оценок при использовании ВАШ варьировал от 1 до 10 баллов. Состояние питания респондентов оценивалось по индексу массы тела (ИМТ), при интерпретации показателей руководствовались рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [4].

Результаты исследования обрабатывались статистически с использованием стан-

дартных методов вариационной статистики и корреляционного анализа, различия считались достоверными при вероятности ошибки первого рода менее 5%.

Результаты исследования.

Анализ результатов анкетирования показал, что по уровню оценки своей успеваемости студенты распределились следующим образом. «Отличниками» считали себя 8,26%, «хорошистами» – 56,20%, «троечниками» – 35,54% обследуемых. При этом, 76,03% студентов тратили на самоподготовку к занятиям более 3 часов в день, а признаки астенизации (быстрая утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение памяти, неустойчивость настроения, плохой сон и т.п.) довольно часто или практически постоянно наблюдались у 24,79% обучающихся.

Чаще всего у анкетированных встречалась патология органа зрения (30,58 на 100 респондентов). Указания на другие хронические заболевания у студентов 1 курса встречались значительно реже. Так, распространенность патологии желудочно-кишечного тракта составляла 19,01 на 100 обследованных, сердечно-сосудистой системы – 16,53, опорно-двигательного аппарата 12,40, мочевыделительной системы – 5,79 на 100 респондентов, соответственно. Другие хронические заболевания встречались сравнительно редко, в общей сложности их распространенность составляла 9,92 случая на 100 обследованных. Обращало на себя внимание, что лишь 35,54% анкетированных отрицали у себя наличие хронических заболеваний.

Почти каждый пятый студент 1 курса довольно часто или регулярно принимал лекарственные средства (19,01% респондентов). Анализ отношения анкетированных к курению, дал следующие результаты. Большинство опрошенных (83,47%) полностью отрицали наличие этой вредной привычки. «Иногда» курило 9,09% респондентов, «до 10 сигарет ежедневно» выкуривало 6,61% обследованных. Курильщики, ежедневно потребляющие более 1/2 пачки сигарет, среди студентов-медиков почти не встречались (зарегистрирован 1 такой случай). Отрицали употребление алкоголя 60,33% принявших участие в исследовании. «Иногда, по праздникам» позволяли себе употребление спиртных напитков 30,58%, раз в месяц – 6,61% обследованных. Респонденты, признавшие систематическое употребление алкогольных на-

питков раз в неделю и чаще, среди студентов 1 курса специальности 31.05.01 Лечебное дело встречались крайне редко (всего было зарегистрировано 3 таких случая). Наиболее часто обследуемые предпочитали вино (70,00% случаев). Крепкие напитки и пиво по этому показателю занимали 2 и 3 место, их предпочитало 19,00% и 11,00% опрошенных, соответственно.

Выбор спиртного напитка зависел от пола. Так, вино чаще предпочитали девушки (66,67% случаев), а юноши, в основном, отдавали предпочтение крепким напиткам (45,45% случаев). Данные различия носили статистически значимый характер ($p < 0,05$) и, по-видимому, были обусловлены сложившимися в обществе традициями и социальными стереотипами.

При оценке отношения обследуемых к занятиям физкультурой и спортом, было установлено, что регулярно занимались физическими упражнениями дома или в спортивном зале 36,36% анкетированных. Еще примерно 33,06% ограничивали свою физическую активность уроками физической культуры. Эпизодически делали физические упражнения, либо вообще их не делали 30,58% студентов.

Анализ ИМТ обследуемых показал, что избыточная масса тела и ожирение у студентов 1 курса встречаются крайне редко (данные нарушения питания наблюдались у 6 и 3 респондентов, соответственно). Все выявленные случаи ожирения соответствовали его I степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м²), более тяжелые (II-III) степени ожирения у респондентов не встречались. В тоже время, 25,62% студентов, включенных в исследование имели ИМТ ниже 18,5 кг/м², что свидетельствовало о наличии у них дефицита массы тела.

Самооценка респондентами состояния своего здоровья, качества жизни, уровней материального благосостояния и социальной поддержки, которая проводилась по визуальным аналоговым шкалам, дала следующие результаты. Наиболее высоко студенты оценили уровень получаемой социальной поддержки (8,62±0,17 баллов), самая низкая оценка была дана состоянию своего здоровья (6,84±0,14 баллов). Средняя оценка качества жизни студентами составила 7,88±0,15 баллов, уровня материального благосостояния – 7,18±0,16 баллов.

В ходе корреляционного анализа была выявлена наиболее выраженная зависимость

показателя качества жизни от уровня материального благополучия ($r=0,61$; $p < 0,05$). На втором месте по влиянию на качество жизни было состояние здоровья ($r=0,53$; $p < 0,05$). Слабее всего на качество жизни влиял уровень получаемой от окружающих социальной поддержки ($r=0,45$; $p < 0,05$).

Выводы.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Обучение на 1 курсе по специальности 31.05.01 Лечебное дело требует от студентов значительных усилий, что подтверждается тем, что более 2/3 обучающихся (76,03%) тратят на подготовку к занятиям более 3 часов, при этом почти у каждого 4 студента (24,79% случаев) часто или постоянно наблюдаются признаки астенизации.

2. Уже в начале обучения специальности 31.05.01 Лечебное дело, те или иные хронические заболевания наблюдаются в 64,46% случаев, среди имеющейся хронической патологии лидируют заболевания органа зрения (30,58 случаев на 100 опрошенных), почти каждый пятый студент (19,01% опрошенных) регулярно или часто принимает лекарственные средства

3. Распространенность вредных привычек среди студентов медицинских специальностей невысока, систематически (раз в месяц и чаще) алкогольные напитки употребляет только 9,09% обучающихся, лишь 1 респондент ежедневно выкуривал более 1/2 пачки сигарет

4. Почти треть (30,58%) студентов, включенных в исследование, делают физические упражнения эпизодически или не делают вовсе, что свидетельствует о наличии у них гиподинамии, которая является фактором риска целого ряда различных неинфекционных заболеваний (артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет и др.).

5. Наиболее частое нарушения питания у студентов 1 курса специальности 31.05.01 Лечебное дело – дефицит массы тела (25,62% случаев), проблема избыточной массы тела и ожирения для них неактуальна.

6. Показатель качества жизни данной категории обучающихся наиболее тесно коррелирует с уровнем их материального благосостояния ($r=0,61$; $p < 0,05$) и состоянием здоровья ($r=0,53$; $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060101 Лечебное дело, утв. приказом Минобрнауки РФ №1118 от 08.11.2010
2. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060103 Педиатрия, утв. приказом Минобрнауки РФ №1122 от 08.11.2010
3. Цыбульник Ю.С. Крылатые латинские выражения. — М.: ООО «Издательство АСТ», 2003. 830 с.
4. World Health Organisation (2006) “BMI Classifications” Дата обращения 20.06.2015 http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

REFERENCES:

1. The Federal State Educational Standard of Higher Vocational Education Training (Specialty) 060101 Medicine, approved by the Order of the Ministry of Education of the Russian Federation №1118 of 08.11.2010
2. The Federal State Educational Standard of Higher Vocational Education Training (Specialty) 060103 Pediatrics, approved by the Order of the Ministry of Education of the Russian Federation №1122 of 08.11.2010
3. Tsybulnik Y.S. Latin Catch Phrases. M.: ООО “Izdatelstvo AST”, 2003. 830 p.
4. World Health Organisation (2006) “BMI Classifications” Date of access 20.06.2015 http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

УДК 614.27.007

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-20-27

Спичак И.В.,
Белоусов Е.А.,
Белоусова О.В.,
Карасев М.М.

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК
АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Спичак Ирина Владимировна, доктор фармацевтических наук, профессор,
заведующая кафедрой управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: spichak@bsu.edu.ru

Белоусов Евгений Александрович, кандидат фармацевтических наук,
старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: belousov_e@bsu.edu.ru

Белоусова Ольга Викторовна, кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru

Карасев Михаил Михайлович, кандидат фармацевтических наук,
доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации
Орловский государственный университет; г. Орел, ул. Комсомольская, 85

E-mail: mikhailkarasev@yandex.ru

Аннотация

В результате исследований определена структура ассортимента биологически активных добавок, реализованных в аптечных организациях, выявлены биологически активные добавки повышенного спроса, а также осуществлена сегментация ассортимента по затратам. Результаты положены в основу разработки рекомендаций для аптечной сети «Аптечный дом» с целью оптимизации ассортимента и более полного удовлетворения потребителей.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, биологически активные добавки, ассортимент, частота спроса, денежные затраты.

UDC 613-057.875:61

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-20-27

*Spichak I.V.,
Belousov E.A.,
Belousova O.V.,
Karasev M.M.*

**THE PHARMACOECONOMIC
STUDY OF THE RANGE OF
BIOLOGICALLY ACTIVE DIETARY
SUPPLEMENTS IN PHARMACIES**

Spichak Irina Vladimirovna, *Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor*

Head of Department of Management and Economics of Pharmacy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: spichak@bsu.edu.ru

Belousov Yevgeny Aleksandrovich, *PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer*

Department of Management and Economics of Pharmacy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: belousov_e@bsu.edu.ru

Belousova Olga Viktorovna, *PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor*

Department of Management and Economics of Pharmacy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru

Karasev Mikhail Mikhailovich, *PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor*

Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy

Orel State University

85 Komsomolskaya St., Orel, Russia

E-mail: mikhailkarasev@yandex.ru

АБСТРАКТ

The study reveals the structure of the range of dietary supplements disposed in pharmacies. The authors assess the most popular biologically active substances and carry out the segmentation of their range based on costs. The outcomes underlie a number of recommendations developed for “The Aptechny Dom” pharmacy network with the aim of expanding the product range and responding to consumers’ increasing demands.

Keywords: pharmacoeconomic analysis; dietary supplements; product range; frequency of demand; costs.

В последние годы наблюдается стойкое ухудшение здоровья нашего населения. Многие ученые связывают эту проблему с целым рядом факторов: дефицитом жизненно важных питательных веществ для организма человека, проживанием в экологически неблагоприятных условиях, стрессами, старением населения [6-7].

Понятие «биологически активные добавки к пище» появилось во второй половине XX века, благодаря развитию знаний о питании, о действии отдельных пищевых веществ на организм человека. Большинство литературных источников свидетельствуют о том, что начало активного проникновения импортных биологически активных добавок (БАД) к пище на российский рынок, а также разработка и внедрение в производство отечественных БАД относится к периоду 1990-1992 годов. В этот же период времени началось их массовое потребление [11].

В последние десятилетия в мире, в том числе и в России, произошли изменения структуры, и количество потребляемой пищи, свидетельствующие об отходе от основных принципов сбалансированного питания, что привело к недостаточному поступлению в организм биологически активных веществ [5].

Биологически активные добавки, как правило, не имеют пищевого значения, то есть они не участвуют в обмене веществ, построении тканей органов и систем. Они для обмена веществ нейтральны. Биологически активные добавки к пище являются важным элементом на пути укрепления здоровья, профилактики и лечения многих заболеваний [8]. Установлено, что применение биологически активных добавок к пище способствует профилактике диабета, атеросклероза и сердечно - сосудистых заболеваний, рака то есть заболеваний, которые определяют уровень смертности в большинстве развитых стран [9]. Таким образом, БАД - это практическое воплощение результатов новой науки, пограничной между науками о питании и фармакологией. Ее называют фармаконутрициологией [12-13], либо микронутриентологией [3]. В условиях финансовых ограничений системы здравоохранения, постоянного удорожания фармацевтической помощи, а также, учитывая ассортиментную вариабельность и значительную нестабильность в реализации данной группы товаров, понижение платежеспособности населения в сегодняшних экономических условиях, проведение

фармакоэкономических исследований рынка БАД приобретают особую актуальность.

Как показывает мировой и отечественный опыт, наиболее быстрым и экономически обоснованным путем улучшения пищевого статуса человечества является применение специально созданных БАД к пище. Использование БАД в составе традиционных продуктов питания позволяет расширить ассортимент функциональных продуктов питания.

«Эвалар» - одна из крупнейших в России фармацевтических компаний, один из лидеров по объему выпускаемых натуральных препаратов для укрепления и сохранения здоровья. В ассортиментном портфеле компании «Эвалар» - около 200 наименований лекарственных препаратов и биологически активных добавок различных форм выпуска: таблетки, капсулы, настойки, капли, водорастворимые напитки в саше, чай в фильтр - пакетах, масла, косметические средства в тубах. Вся продукция «Эвалар» изготавливается на основе натурального природного сырья растительного, минерального и животного происхождения. Биологически активные добавки (БАД) - это концентраты природных натуральных пищевых и биологически активных веществ, выделенных из сырья животного, морского, минерального происхождения, пищевых и лекарственных растений или полученных путем химического синтеза, полностью идентичные своим природным аналогам и сохраняющие их свойства [10].

БАД относятся к пищевым продуктам. Они предназначены для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами и тем самым устранения их дефицита в организме. В настоящее время выявляемые нарушения рациона питания современного человека, объективно регистрируют снижение пищевой ценности продуктов, необходимость ограничения количества потребляемой пищи на фоне гиподинамии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около трети населения планеты подвержена дефициту витаминов и минералов, который носит круглогодичный характер и нуждается в обязательной коррекции, в частности путем внедрения в рацион питания человека биологически активных добавок [2].

Вместе с тем, в настоящее время исследования по данному направлению носят лишь фрагментарный характер, что обуславливает актуальность проблемы.

Цель исследования: фармакоэкономический анализ биологически активных веществ на примере товаров, производимых ЗАО «Эвалар».

Объектами исследования. Для достижения поставленной цели разработана концепция исследования, состоящая из двух этапов. Первый этап-формирование социально-демографического портрета потребителя биологически активных добавок, второй-фармакоэкономический анализ БАД (АВС - анализ) [1, 4]. Объектами исследования явились ежемесячные отчеты аптечной сети, отчеты движения данной группы товаров за период с июля 2014 года по июль 2015 года, 368 анкет посетителей аптечной сети «Аптечный дом» г. Белгорода. Составлена оригинальная анкета, включавшая 20 вопросов. Проведено анкетирование, в ходе которого определился социально-демографический портрет потребителя биологически активных добавок. Изучена приверженность покупателей к различным группам товаров, отношение к своему здоровью, образу жизни и пристрастие к вредным привычкам.

Дизайн анкеты включает нескольких блоков вопросов: 1) определение демографических характеристик посетителей; 2) степень приверженности пациентов к биологически активным добавкам, 3) отношение к собственному здоровью; 4) ценностные приоритеты, готовность платить за аптечные товары определенную сумму, отношение к самолечению и способности взять на себя ответственность за самолечение.

Второй блок вопросов анкеты касался доступности фармацевтической помощи, лояльности к аптечному учреждению, его внутренней атмосферы и наружного оформления, отношения к работнику аптеки.

Часть анкеты посвящена изучению образа жизни покупателей, в связи, с чем подробно проанализированы ответы анкетированных о наличии вредных привычек.

Методы исследования контент-анализ; методы стратегического управления (АВС-анализ); экономико-математические (сравнения, группировки, ранжирования); социологические (анкетирования). Обработка информации, результатов исследования и прогнозирование процессов осуществлены с

применением пакета прикладных программ для ЭВМ Microsoft Office XP.

По результатам опроса получена социально-демографическая характеристика посетителей аптеки. Около 66,5% из них принадлежат к женскому полу, более 65% респондентов состоят в браке, менее 11% - никогда не состояли в браке, до 24,5% -разведены.

Анализ ответов показал, что высшее образование имеют 59,7% опрошенных, среднее специальное образование-25,2%, среднее-15,1%. Служащими являются 58,2% респондентов. Доля предпринимателей и рабочих - (18% и 11,4% соответственно), 7,8%- студенты, 4,6% -безработные (Рис.1,2)

Проанализирована численность семьи респондентов (число людей, с которыми респондент проживает или совместно ведет хозяйство – имеет общие доходы и расходы). Живут втроем (43,4%), вчетвером (19,8%) и вдвоем (28,3%).

Установлено, что среднемесячный доход на одного члена семьи составляет до 15 тыс. рублей (47%), до 30 тыс. рублей (29%) и до 50 тыс. рублей (24%).

Выявлена сумма ежемесячных затрат семьи на лекарства и медицинские услуги. До 5% своего месячного дохода готовы тратить 58,7% респондентов, от 6 до 10% дохода - 33,3% респондентов, около 8%- свыше 10% посетителей. Более 95% респондентов субъективно оценивает свое здоровье как хорошее или удовлетворительное. Однако у половины опрошенных имеются хронические заболевания (52,5). Обращаются за фармацевтической помощью в аптеку не чаще 2 раз в месяц (61,4% респондентов), более 2 раз-23,2%, менее 1 раза-15,4% посетителей.

Выяснено, что 54,9% опрошенных регулярно не принимает лекарственные препараты, 34,8% - принимают 1 –2 лекарственных препарата, 6,9% от 3 до 5 ЛП, 3,4% - от 6 до 10 препаратов.

Анализ ответов относительно образа жизни показал, что большая часть респондентов оценили свою физическую активность как умеренную и невысокую (44,3% и 27,9% соответственно). Установлено, что только 24,6% респондентов не курит, 15,8% - бросили курить, 25,7%-никогда не курили. Среди курящих у 22% стаж 5-8 лет, у 43% - стаж 8-15 лет, по 16% отметили свой стаж курения как 16-25 лет и более 25 лет.

Около 84% опрошенных считает, что ответственность за собственное здоровье лежит лично на них, 8,2% респондентов полагают, что на системе здравоохранения, 8,3% ответивших считают ответственным за собственное здоровья государство.

Установлено, что 62,5% респондентов ставят собственное здоровье на 1 первое место, 24,5% – отводят ему второе место, 11,7% - третье, 1,3% - четвертое.

Таким образом, разработан социально-демографический портрет потребителя БАД. Это - женщина, состоящая в браке (64,8%), состав семьи 3 человека (51,9%), имеющая высшее образование (59,7%), служащая (58,2%), с доходом на одного члена семьи до 15 тыс. рублей (47%), из которых 5% ежемесячного дохода тратит на лекарственные товары и фармацевтические услуги для себя и членов семьи, оценивает свое здоровье как удовлетворительное (80,1%), обращается за фармацевтической помощью в аптеку не чаще 2 раз в месяц (61,4%), причем в 45% случаев регулярно принимает ЛП. Считает себя лично ответственными за сохранение и укрепление собственного здоровья (83,5%), выбирая среди своих приоритетов здоровый образ жизни и ставя его на 1 место в собственной шкале иерархии ценностей (62,5%) Оценивает работу аптечной сети на «хорошо» (53%), проживает рядом (42%). Факторами, влияющими на принятия решения о покупке, являются телевидение или интернет (45%), мотивом покупки явилась профилактика (37,7%).

На следующем этапе исследования проведен фармакоэкономический анализ БАД на примере товаров, производимых ЗАО «Эвалар».

В соответствии с концепцией исследования с помощью контент-анализа сформирован информационный массив БАД, который составил 34 наименования, количество упаковок – 528.

Определена структура ассортимента. Установлено, что ее формируют преимущественно 10 групп согласно классификации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт питания». Среди них лидирующую позицию занимает группа «Биологически активные вещества для контроля веса» (20,5%), в которую входят 7 наименований (Турбослим чай очищение ф/пак 2,0 №20, Турбослим Кофе Капучино пак. саше №10 и др.), далее следует: группа «БАД седативного действия» (11,76%) и группа «БАД, стимулирующие отдельные органы и системы» (11,7%), состоящая из 4-х наименований соответственно. Группы «Антиоксиданты», «БАД, способствующие заживлению костных травм», «БАД для профилактики простатита, восстановления потенции и др.» формируют по 8,8% от общего ассортимента и содержат по 3 наименования.

На следующем этапе исследования проведен ABC-анализ ассортимента лекарственных средств с целью ранжирования товаров по спросу.

В ходе анализа проведен расчет коэффициента спроса (Кс) путем определения доли продаж каждого вида. Ранжирование БАД проведено по степени убывания Кс, в соответствии с принципом Парето с определением товаров высокого спроса (А), среднего спроса (В), редкого спроса (С) (табл.1).

Таблица 1

Результаты ABC-анализа ассортимента биологически активных добавок по частоте спроса

Table 1

The results of the ABC-analysis of assortment of biologically active supplements according to the frequency of demand

Группа	Значение Кс	Кол-во наименований ЛС
А (высокого спроса)	25,8-7,3	18
В (среднего спроса)	7,29-3,12	9
С (редкого спроса)	Менее 3,12	7

Так, установлено, что к группе (А) относятся 18 наименований БАД (Кн от 25,8 до 7,3): Фитолак таб. жеват. 0,5г №20, Пустырник форте таб. №40, Турбослим чай-очищение ф/пак. 2г №20, Турбослим Кофе Капучино саше №10, Турбослим день усиленная формула капс. №30, Турбослим ночь усиленная формула капс. №30, Хитозан Эвалар таб. 0,5 №100 и др.

Группу «среднего спроса» (В) формируют 9 наименований (Кн 7,29-3,12): Эндокринол крем-гель туба 50мл, Лора таб. п/о №36, СпермаПлант саше 3,5г №20, Гинеколь таб. п/о №40, Турбослим Альфа-липоевая к-та и L-карнитин таб. №60, Черника-форте таб. 0,25г №150 с витаминами и цинком и т.д.

Группу «редкого спроса» (С) составляют 7 наименований с Кн менее 3,12: Фитолак чай ф/п 2,1 г №20, Хонда форте таб. №36, Релаксозан (валериана форте) таб. №20,

Черника-форте таб. 0,25г №50 с лютеином, Сабельник-Эвалар таб. №60, Чай Эвалар Био д/очищения организма ф/п 1,5 №20, Шалфей таб. №20.

На следующем этапе исследования проведен ABC-анализ ассортимента биологически активных добавок по денежным затратам, связанных с приобретением данных товаров.

Информационной базой о стоимости лекарственных препаратов служили прайс-листы фармацевтических дистрибьюторов региона: ЗАО НПК «Катрен» г. Воронеж и ЗАО ЦВ «Протек» г. Курск, а так же программное обеспечение «Аналит-фармация»

С целью сегментирования ассортимента биологически активных добавок по затратам осуществлено ранжирование этой группы товаров с выделением групп: высокзатратные (А), средnezатратные (В), низкзатратные (С) (табл.2).

Таблица 2

Результаты ABC-анализа ассортимента биологически активных добавок по затратам

Table 2

The results of the ABC-analysis of assortment of biologically active supplements based on costs

	Кол-во наименований	Затраты, руб.	Удельный вес, %
А (высокзатратные)	18	54156,50	53,9%
В (средnezатратные)	9	12522,0	26,5%
С (низкзатратные)	7	5118,3	20,6%
Итого	34	71796,8	100%

В ходе анализа установлено, что группу наиболее затратных биологически активных добавок формируют 3 препарата, удельный вес которых в общих затратах составляет 53,9%: Фитолак таб. жеват. 0,5г №20, Пустырник форте таб. №40, Турбослим чай-очищение ф/пак. 2г №20.

В группу аутсайдеров с непредсказуемыми объемами реализации вошли: Хонда форте таб. №36, Релаксозан таб. №20, Сабельник таб. №60.

Таким образом, результаты проведенных фармакоэкономических исследований позволили получить объективную картину потребления БАД, а также разработать рекомендации по управлению закупок БАД фар-

мацевтическими организациями на региональном уровне, в том числе: исключить позиции группу С из ассортимента с переходом на индивидуальный заказ конкретных наименований «доходных» позиций для специализированных аптек и отдельных пациентов, либо с заменой одной ассортиментной позиции на аналогичную, но более «предсказуемую», создать страховой запас БАД для ассортиментных позиций группы В; не допускать перебоев в поставке выделенных ассортиментных позиций групп А, которые должны составить ядро ассортимента и способствовать наиболее полному удовлетворению покупательского спроса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Васькова Л.Б., Мусина Н.З. Методы и методики фармакоэкономических исследований. М.; ГЭОТАР Медиа.2007. 111с.
2. Вековцев, А. А, Ермолаева Е.О., Подзорова Г. А. Инновационная технология БАД: характеристика потребительских свойств // Пищевая промышленность. 2010.№4. С.52-53
3. Гичев. Ю.Ю. Руководство по микронутриентологии. Роль и значение биологически активных добавок к пище. М.: «Триада-Х», 2006. 345 с.
4. Дремова Н.Б. Маркетинг в фармации: учебное пособие/ Н.Б. Дремова. - Белгород: Изд-во БГУ, 2013. 272с.
5. Евдакова В.П. Отношение потребителей к биологически активным добавкам к пище // Маркетинг в России и за рубежом.2010. №3. С.24-36
6. Карагодин В.П. Биологически активные добавки к пище – товарная группа с неясной перспективой // Товаровед продовольственных товаров. 2013. №5. 5-10.
7. Карагодин В.П. Качество и безопасность биологически активных добавок к пище. – Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 152 с.
8. Рязанова О.А. Биологически активные добавки: маркетинговые подходы к оценке ассортимента // Пищевая промышленность. 2012. №3. С. 42-45.
9. Рязанова, О.А. Биологически активные добавки к пище: история и современность // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2012. №1. С. 82-85.
10. Смирнова И.Р., Плаксин Ю.М. Пищевые и биологически активные добавки к пище: учебное пособие. М.: Логос, 2012. 128 с.
11. Туровская К.А. Проблема оценки эффективности биологически активных добавок / К.А. Туровская // Материалы за 5-я международная научно - практична конференция, «Honors high school», 2009. Том 3. Экономика. Закон. Философия. София. «Бял ГРАД-БГ» ООД. – С. 71-73.
12. Тутельян, В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Фенольные кислоты: распространенность, пищевые источники // Вопросы питания. 2008. №1. С. 4-19.
13. Тутельян, В. А., Суханов Б. П. Биологически активные добавки к пище: современные подходы к обеспечению качества и безопасности //Вопросы питания. 2008. №4. С. 4-15.

REFERENCES:

1. Vas'kova L. B., Musina N. W. Methods and Techniques of Pharmaco-economic Research. Moscow, GEOTAR - Media. 2007. Pp. 111.
2. Vekovtsev A. A., Ermolaeva E.O., Podzorova G. A. Innovative Technology BAD: the Characteristic of Consumer Properties // The Food Industry. 2010. №4. Pp. 52-53.
3. Gichev. Y. Y. Manual on Micronutrientology. The Role and Importance of Biologically Active Supplements. M.: "Triada-X", 2006. 345 p.
4. Dremova N. B. Pharmaceutical Marketing: Textbook. Belgorod: Publishing House of BSU, 2013. Pp. 272.
5. Evdakova V.P. Consumer Attitudes to Biologically Active Supplements // Marketing in Russia and Abroad. 2010. N. 3. Pp. 24-36.
6. Karagodin V. P. Biologically Active Food Supplements – a Product Group with an Unclear Perspective // Merchandiser of food products. 2013. №5 Pp. 5-10.
7. Karagodin V. P. The Quality and Safety of Biologically Active Supplements. Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 152 p.
8. Ryazanova O. A. Biologically Active Supplements: Market Approaches to the Range Assessment // Food industry. 2012. N. 3. Pp. 42-45.
9. Ryazanova, O. A. Biologically Active Food Supplements: History and Modernity // Food Ingredients. Raw Materials and Additives. 2012. N. 1. Pp. 82-85.
10. Smirnova I. R., Plaksin Yu. M. Food and Biologically Active Supplements: a Training Manual. Berlin: Springer, 2012. 128 p.
11. Turovsky, K. A. Problem of Estimation of Efficiency of Biologically Active Supplements // Materials of the 5-th International Scientific and Practical Conference "Honors High School", 2009. Volume 3. Economy. The Law. Philosophy. Sofia. "Byal GRAD-BG" LTD. Pp. 71-73.
12. Tutelyan, V. A., Lashneva N.V. Biologically Active Substances of Plant Origin. Phenolic Acid: Prevalence, Dietary Sources, Bioavailability, // Problems of Nutrition. 2008. N. 1. Pp. 4-19
13. Tutelyan, V.A, Sukhanov B.P. Biologically active Food Supplements: Current Approaches to Quality Assurance and Safety // Issues of Nutrition. 2008. N. 4. Pp. 4-15.

УДК 591.147.1+591.471.36]:613.29

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-28-35

Морозов В.Н.,
Морозова Е.Н.

**ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС
В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ
60-ТИ ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАРТРАЗ-
ИНА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕКСИДОЛА**

Морозов Виталий Николаевич,

кандидат медицинских наук

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

vitaliyy-morozov@rambler.ru

Морозова Елена Николаевна,

кандидат медицинских наук

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

tiger2910@rambler.ru

Аннотация

В эксперименте на 245 белых беспородных половозрелых крысах-самцах с использованием органомерического метода установлено, что использование в качестве корректора 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела сопровождается сглаживанием изменений органомерических параметров щитовидной железы у половозрелых крыс в период реадaptации, вызванных 60-ти дневным ежедневным внутривентрикулярным введением тартразина. Выраженность и продолжительность корректирующего эффекта использования мексидола в условиях эксперимента были больше в группе с использованием тартразина в дозировке 750 мг/кг и уменьшались при увеличении его вводимой дозы до 1500 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: крыса; щитовидная железа; органомерические параметры; тартразин; мексидол.

UDC 591.147.1+591.471.36]:613.29

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-28-35

*Morozov V.N.,
Morozova E.N.*

**ORGANOMETRIC PARAMETERS
OF RATS' THYROID GLAND IN THE
READAPTATION PERIOD AFTER
60-DAY ADMINISTRATION OF
TARTRAZINE AND MEXIDOL**

Morozov Vitaliy Nikolaevich,

PhD in Medicine, Senior Teacher

Department of Human Anatomy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: vitaliyy-morozov@rambler.ru

Morozova Elena Nikolaevna,

PhD in Medicine, Senior Teacher

Department of Histology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: tiger2910@rambler.ru

АБСТРАКТ

In the course of an organometric experiment with 245 white outbred mature male rats it was found that the use of 5% mexidol solution as a corrector (50 mg/kg body weight) results in smoothing changes in organometric parameters of the thyroid gland in mature rats in the period of readaptation caused by 60-day daily intragastric administration of tartrazine.

The intensity and duration of the correcting effect of mexidol under experimental conditions were greater in the group using tartrazine with a dosage of 750 mg/kg and decreased at increasing its administered dose up to 1500 mg/kg body weight.

Keywords: rat; thyroid gland; organometric parameters; tartrazine; mexidol.

Введение. Для придания продуктам питания цвета и улучшения их внешнего вида в пищевой промышленности используются натуральные и синтетические красители.

Тартразин (пищевая добавка Е102) является синтетическим азокрасителем. Данный пищевой краситель в природе не встречается, а добывается из промышленных отходов - каменноугольного дегтя. Представляет собой широко распространенный азокраситель, что обусловлено выраженными красящими свойствами и относительно низкой рыночной стоимостью [1].

Используется тартразин во многих продуктах: мороженом, йогуртах, растворимых супах, леденцах, чипсах. Часто его можно встретить в кондитерских изделиях, газированных напитках, желе, консервированных продуктах. Также тартразин используют и в фармацевтической промышленности [5].

В настоящее время остается спорным вопрос о влиянии на здоровье человека пищевой добавки Е102. Она была запрещена в ряде стран Европы, но впоследствии была допущена к применению Директивой Евросоюза в строго ограниченном количестве с обязательным указанием его присутствия на упаковке [5].

В исследованиях установлено, что тартразин может вызывать сильные аллергические реакции, мигрень, нарушения зрения, обострения бронхиальной астмы у пациентов [4]. У детей приводит к снижению концентрации, внимания, раздражительности, гиперактивности, нарушению сна и головным болям [8].

В предыдущей научной работе выявлено, что длительное введение при помощи желудочного зонда тартразина в дозировках 750 и 1500 мг/кг массы тела приводило к уменьшению линейных размеров щитовидной железы в период реадaptации у половозрелых крыс. Наиболее выраженные изменения регистрировались в начальные сроки периода реадaptации, а далее – постепенно сглаживались к поздним срокам [2].

Цель работы. экспериментально обосновать целесообразность применения препарата «Мексидол» в качестве корректора изменений линейных размеров щитовидной железы у половозрелых крыс после 60-ти дневного ежедневного введения тартразина.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на 245 белых беспород-

ных половозрелых крысах-самцах репродуктивного периода онтогенеза, которые вводились в эксперимент с исходной массой тела 200-210 г и были разделены на 7 групп по 35 животных в каждой: 1-ю группу составили контрольные животные, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (группа К); 2-ю и 3-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл раствора тартразина в дозировке 750 мг/кг и 1500 мг/кг массы тела соответственно (тартразин (производитель ROHA DYECHEM PVT LTD (A/44 & A45, Road № 2, MIDC Andheri (East), Mumbai – 400 093, India)); 4-ю и 5-ю группы – крысы, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл раствора тартразина в дозировке 750 мг/кг и 1500 мг/кг массы тела соответственно и внутримышечно 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида (контрольная группа к 6-й и 7-й группам), (группы Т1+Ф и Т2+Ф); 6-ю и 7-ю группы – животные, которым ежедневно в течение 60-ти дней при помощи желудочного зонда вводился 1 мл раствора тартразина в дозировке 750 мг/кг и 1500 мг/кг массы тела соответственно и внутримышечно 1 мл 5% ампулярного раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела ежедневно во второй половине дня (с 14 до 15 часов) (производитель ООО Медицинский центр «Эллара», Российская Федерация по лицензионному соглашению и на заказ ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт», г. Москва, регистрационное свидетельство № UA/1348/02/01, утверждено приказом МЗУ Украины № 107 от 15.02.2010 г.), (группы Т1+М и Т2+М). Сроки периода реадaptации составили 3, 10, 15, 24 и 45 сутки.

Содержание и манипуляции над лабораторными крысами проводились в соответствии с правилами, установленными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [7].

Животные выводились из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом, выделяли щитовидную железу и штан-

генциркулем ШЦ-1 с точностью до 0,1 мм измеряли ее органомерические параметры (длина, ширина и толщина правой и левой долей), а также их абсолютную массу при помощи торсионных весов WT-1000 с точностью до 1 мг. Также вычисляли объем правой и левой долей щитовидной железы по формуле $V=3,14 \cdot \text{длина доли} \cdot \text{ширина доли} \cdot \text{толщина доли} / 6$ и их плотность по формуле $P=\text{масса доли железа} / \text{объем доли железа}$.

Полученные цифровые данные обрабатывались в лицензионной компьютерной программе «STATISTIKA 5.5» [3]. Достоверными считали отличия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У половозрелых крыс 6-й группы корректирующее влияние мексидола регистрировалось с 10-х суток периода реадaptации и к 24 суткам изучаемые органомерические показатели щитовидной железы приближались к таковым в 1-й группе.

В 6-й группе абсолютная масса правой и левой долей щитовидной железы была меньше показателей 1-й группы с 3 по 10 сутки периода реадaptации на 19,16%, 11,11% и на 20,25%, 13,85%, длина правой доли – на 3 сутки на 17,08%, левой доли – с 3 по 10 сутки на 18,12%, 7,89%, ширина правой и левой долей – с 3 по 10 сутки на 16,56%, 8,60% и на 19,77%, 12,93%, а толщина правой и левой долей – в эти же сроки на 16,88%, 11,40% и на 17,78%, 13,70% соответственно (здесь и далее все приведенные данные являются достоверными с уровнем значимости $p < 0,05$).

Объем правой и левой долей щитовидной железы был меньше показателей группы животных, которым вместо мексидола вводился 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида на 3 сутки периода реадaptации на 42,63% и 46,07%, а плотность – напротив, была больше на 41,20%, 48,58% соответственно (табл. 1).

При сравнении полученных результатов в 6-й группе с данным 4-й группы животных установлено, что абсолютная масса правой доли щитовидной железы, ее длина и ширина были больше с 10 по 24 сутки периода реадaptации на 7,27%, 9,37% и 7,67% и на 14,24%, 11,29% и 10,77% и на 9,52%, 10,74% и 7,62% соответственно, абсолютная масса левой доли и ее толщина – с 15 по 24 сутки на 9,54%, 9,69% и на 7,58%, 8,14%, длина левой доли – с 10 по

15 сутки на 10,82%, 9,22%, а толщина правой доли – на 10 сутки на 7,94%.

Объем правой доли щитовидной железы был больше параметров 4-й группы крыс с 3 по 45 сутки периода реадaptации на 15,57%, 34,48%, 31,67%, 25,82% и 12,95%, а левой доли – с 10 по 45 сутки на 22,25%, 26,41%, 20,16% и 14,58%. Плотность правой доли щитовидной железы была меньше значений 4-й группы животных с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 11,13%, 21,18%, 16,70% и 14,55%, а левой доли – с 10 по 15 сутки на 13,10%, 12,34%.

У половозрелых животных 7-й группы достоверные отличия значений линейных размеров щитовидной железы от данных 1-й группы животных сохранялись до 15 суток периода реадaptации, а интегративных показателей – до 24 суток.

Абсолютная масса правой и левой долей щитовидной железы была меньше данных 1-й группы с 3 по 15 сутки периода реадaptации на 19,24%, 16,19% и 8,32% и на 22,99%, 10,93% и 6,99%, длина правой и левой долей – в эти же сроки на 16,00%, 11,85% и 7,58% и на 17,62%, 15,47% и 7,31%, ширина правой доли – на 3 и 15 сутки на 21,00% и 7,01%, левой доли – с 3 по 10 сутки на 15,01%, 10,83%, а толщина правой и левой долей – в эти же сроки на 14,81%, 11,93% и на 17,70% и 11,54% соответственно. Объем правой доли щитовидной железы был меньше аналогичных показателей 1-й группы крыс с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 43,52%, 28,27%, 19,98% и 15,39%, левой доли – с 3 по 45 сутки на 42,36%, 33,29%, 14,36%, 14,14% и 10,11%; плотность правой доли щитовидной железы, напротив, была больше с 3 по 15 сутки на 43,87%, 17,50% и 15,85%, а левой доли – с 3 по 10 сутки на 34,29% и 34,27% соответственно.

При сравнении полученных результатов в 7-й группе с данными 5-й группы крыс установлено, что абсолютная масса правой доли щитовидной железы была больше на 15 сутки периода реадaptации на 6,75%, толщина левой доли – на 12,11%, объем правой доли – на 10 и 45 сутки на 9,90% и 15,11%, а левой доли – с 10 по 24 сутки на 9,96%, 23,18% и 14,78% соответственно. Плотность левой доли щитовидной железы была достоверно меньше показателей 5-й группы на 15 сутки периода реадaptации на 16,68%.

Таблица 1

Некоторые линейные размеры щитовидной железы половозрелых крыс в период реадaptации после 60-ти дневного введения тартразина в дозировках 750 и 1500 мг/кг массы тела

Table 1

Some linear dimensions of the thyroid gland of mature rats in the readaptation period after 60-day administration of tartrazine with dosages of 750 and 1500 mg/kg body weight

Группа	Срок (сутки)	Линейные размеры щитовидной железы, мм					
		Длина правой доли	Длина левой доли	Ширина правой доли	Ширина левой доли	Толщина правой доли	Толщина левой доли
К	3	4,08±0,10	4,20±0,05	2,02±0,03	1,77±0,08	1,10±0,03	1,17±0,04
	10	4,10±0,09	4,35±0,08	2,05±0,07	1,78±0,05	1,15±0,02	1,30±0,04
	15	5,03±0,06	4,32±0,08	2,10±0,06	1,80±0,04	1,27±0,04	1,32±0,03
	24	5,13±0,15	4,57±0,16	2,38±0,09	2,22±0,07	1,28±0,03	1,33±0,02
	45	5,20±0,12	4,68±0,06	2,93±0,10	2,42±0,03	1,30±0,03	1,35±0,02
T1+Φ	3	3,49±0,07*	3,48±0,07*	1,65±0,03*	1,52±0,03*	0,94±0,02*	1,02±0,02*
	10	3,60±0,07*	3,94±0,08*	1,88±0,05	1,58±0,03*	1,00±0,02*	1,10±0,02*
	15	4,62±0,09*	3,91±0,08*	1,92±0,03*	1,64±0,03*	1,12±0,02*	1,15±0,02*
	24	4,74±0,11	4,14±0,12	2,16±0,05	2,04±0,04	1,18±0,02*	1,25±0,02*
	45	4,90±0,10	4,46±0,09	2,73±0,06	2,29±0,04*	1,25±0,02	1,32±0,03
T2+Φ	3	3,43±0,06*	3,43±0,07*	1,61±0,03*	1,50±0,03*	0,93±0,02*	0,95±0,02*
	10	3,49±0,06*	3,64±0,07*	1,88±0,04*	1,52±0,03	0,96±0,02*	1,10±0,02*
	15	4,48±0,08*	3,83±0,07*	1,87±0,04*	1,63±0,03*	1,17±0,03	1,14±0,03*
	24	4,74±0,10	4,13±0,08*	2,13±0,04*	2,03±0,06	1,18±0,02*	1,20±0,02*
	45	4,80±0,11*	4,48±0,08	2,66±0,08	2,27±0,04*	1,22±0,03	1,30±0,02
T1+M	3	3,57±0,06*	3,61±0,06*	1,70±0,03*	1,58±0,03*	1,00±0,03*	1,06±0,02*
	10	3,95±0,07^	4,17±0,08	1,95±0,04	1,67±0,04	1,10±0,02^	1,21±0,03^
	15	4,85±0,09	4,15±0,08	2,03±0,04	1,73±0,04	1,21±0,02^	1,31±0,03^
	24	4,98±0,09	4,46±0,09^	2,33±0,04^	2,17±0,05	1,24±0,02	1,30±0,02
	45	5,10±0,09	4,59±0,08	2,86±0,05	2,42±0,04	1,29±0,02	1,34±0,02
T2+M	3	3,43±0,07*	3,46±0,06*	1,60±0,03*	1,50±0,03*	0,94±0,02*	0,96±0,02*
	10	3,61±0,06*	3,68±0,08*	1,90±0,03	1,59±0,03*	1,01±0,02*	1,15±0,02*
	15	4,65±0,08*	4,00±0,09*	1,95±0,04*	1,71±0,04	1,18±0,02	1,28±0,02^
	24	4,85±0,09	4,30±0,08	2,23±0,04	2,12±0,04	1,22±0,02	1,27±0,02
	25	5,01±0,11	4,52±0,08	2,85±0,06	2,33±0,04	1,26±0,03	1,30±0,03

Примечание: * - означает достоверное отличие значений линейных размеров щитовидной железы групп T1+Φ, T2+Φ и T1+M, T2+M от показателей контрольной группы животных (К) при p<0,05.

^ - означает достоверное отличие значений линейных размеров щитовидной железы групп T1+M и T2+M от показателей групп животных T1+Φ и T2+Φ при p<0,05.

Уменьшение линейных размеров щитовидной железы у половозрелых крыс после 60-ти дневного введения тартразина может объясняться следующими факторами:

1. Тартразин в тонкой кишке подвергается метаболизму до ароматических аминов, которые способны образовывать активные формы кислорода (радикал анион супероксид, перекись водорода, гидроксил радикал), которые могут вызывать повреждение молекулы ядерной и митохондриальной ДНК клеток и оксидативный стресс организма [10]. По-видимому по данному механизму развиваются изменения и в фолликулярных и парафолликулярных клетках щитовидной железы.

2. При длительном пероральном введении тартразина последний в тонкой кишке выступает как хелатообразующий агент для эссенциальных микроэлементов, таких как медь и цинк. Общеизвестно, что данные элементы являются кофакторами таких ферментов системы антиоксидантной защиты как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатиопероксидаза и глутатионпероксидаза [9].

Уменьшение выраженности угнетающего дозозависимого влияния 60-ти дневного введения тартразина на линейные разме-

ры щитовидной железы при использовании мексидола может объясняться способностью последнего повышать резистентность организма к действию различных повреждающих факторов, в том числе и химических, ингибировать свободно-радикальные процессы окисления липидов биологических мембран клеток. Также мексидол стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, повышает уровень пулла восстановленных нуклеотидов (НАДФН), тем самым, усиливая антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов [6].

Закключение. Использование в качестве корректора 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг массы тела сопровождается сглаживанием изменений органомерических параметров щитовидной железы у половозрелых крыс в период реадaptации, вызванных 60-ти дневным ежедневным внутрижелудочным введением тартразина. Корректирующий эффект в группе с использованием тартразина в дозировке 750 мг/кг регистрировался с 10 по 24 сутки периода реадaptации, а при увеличении его вводимой дозы до 1500 мг/кг массы тела – только на 15 сутки, что указывает на дозозависимый характер процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Головачева В.А. Влияние пищевых красителей на развитие болезней почек у детей (клинико-экспериментальное исследование) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012. Том 2, №1. С. 7-14.
2. Лузин В.И., Морозов В.Н. Влияние 60-дневного введения тартразина на органомерические параметры щитовидной железы крыс в период реадaptации // Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2013. Том 8. №2. С. 80-85.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
4. Титова Н.Д. Выявление аллергических реакций *in vitro* к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Педиатрия. 2011. Том 90, №3. С. 38-43.
5. Юшкова Н. Красители в кондитерском производстве // Индустрия ингредиентов. 2011. Том 4, №9. С. 26-27.
6. Яковлев В.А. Мексидол в комплексной терапии алкогольной зависимости. Пособие для врачей психиатров-наркологов. М: 2004. 21 с.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
8. Raposa B., Szjártó G., Berenyi K. A brief review of health effects of tartrazine (E 102) // Journal of Proactive Medicine. 2012. Vol 1, № 2. P. 53-56.
9. The Influence of the Chemical Additive Tartrazine on the Zinc Status of Hyperactive Children-a Double-blind Placebo-controlled Study / Ward N.I., Soulsbury K.A., Zettel V.H., Colquhoun I.D., Bunday S., Barnes B. // Journal of Nutritional and Environmental Medicine. 1990. Vol. 1 (1). P. 51-57.
10. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats // Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2012. Vol. 2, Issue 3. P. 44-49.

REFERENCES:

1. Golovacheva V.A. Effect of Food Dyes on the development of Kidney Disease in Children (a clinical and experimental study) // Bulletin of Medical Internet conferences. 2012. Volume 2, №1. P. 7-14.
2. Luzin V.I., Morozov V.N. The Effect of 60-day Administration of Tartrazine on Organometric Parameters of the Thyroid Gland of rats in the Readaptation Period // General Pathology and Pathological Physiology. 2013. Volume 8. №2. P. 80-85.
3. Rebrova O.Ju. Statistical Analysis of Medical Data. The Use of the Application Package STATISTICA. Moscow: Media Sfera, 2002. 312 p.
4. Titova N.D. Detection of Allergy to Food Dyes in Vitro in Children with Bronchial Asthma and Atopic Dermatitis // Pediatrics. 2011. Volume 90, №3. Pp. 38-43.
5. Jushkova N. Dyes in the Confectionery Industry // Industry of Ingredients. 2011. Volume 4, №9. P. 26-27.
6. Jakovlev V.A. Mexidol in the Treatment of Alcohol Dependence. The Manual for Psychiatrists and Narcologists. Moscow: 2004. 21 p.
7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
8. Raposa B., Szijártó G., Bereniy K. A brief review of health effects of tartrazine (E 102) // Journal of Proactive Medicine. 2012. Vol 1, №2. P. 53-56.
9. The Influence of the Chemical Additive Tartrazine on the Zinc Status of Hyperactive Children-a Double-blind Placebo-controlled Study / Ward N.I., Soulsbury K.A., Zettel V.H., Colquhoun I.D., Bunday S., Barnes B. // Journal of Nutritional and Environmental Medicine. 1990. Vol. 1 (1). P. 51-57.
10. Visweswaran B., Krishnamoorthy G. Oxidative Stress by Tartrazine in the Testis of Wistar Rats // Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2012. Vol. 2, Issue 3. P. 44-49.

УДК 612.017:615.37

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-36-42

*Бочарова К.А.***ПРОФИЛАКТИКА
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ**

Бочарова Ксения Александровна,
кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры факультетской терапии
Медицинского института НИУ «БелГУ»
ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005
e-mail: bocharova_k@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье представлены сведения, демонстрирующие эффективность применения современного иммуномодулирующего рибосомального комплекса для лечения и профилактики респираторных инфекций у детей, страдающих бронхиальной астмой. Демонстрируется эффективность рибосомального комплекса, обусловленная особенностями влияния препарата на иммунную систему ребенка.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, бронхиальная астма, рибосомальный комплекс.

UDC 612.017:615.37

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-36-42

*Bocharova K.A.***PREVENTION OF RESPIRATORY
INFECTIONS IN PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA****Bocharova Ksenia Alexandrovna***PhD in Medicine, Associate Professor**Department of Therapy*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, Russia, 308005

e-mail: bocharova_k@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

The article presents some facts, demonstrating efficiency and advisability of a new immunomodulating ribosomal drug complex used in the treatment and prevention of respiratory infections in children with bronchial asthma. The efficiency of ribosomal complex is demonstrated from the viewpoint of its influence on the child immune system.

Keywords: children; acute respiratory infections; asthma; ribosomal complex.

Введение. Одним из актуальных и часто обсуждаемых вопросов в педиатрической практике является вопрос об использовании иммуностропных препаратов для восстановления функций иммунной системы. В Российской Федерации к настоящему моменту зарегистрировано около ста иммуностропных препаратов, среди которых большую часть составляют препараты российского производства. В сезон подъема заболеваемости острой респираторной инфекцией (ОРИ) иммунокорректирующие препараты назначают практически каждому пациенту, особенно в педиатрической практике, для лечения и профилактики ОРИ. Поэтому иммуностропные препараты занимают одно из лидирующих мест в рейтинге продаж лекарственных препаратов на Российском рынке.

В последнее время отмечается рост заболеваний дыхательной системы, неуклонно растет число пациентов с сочетанной патологией. Наличие сочетанной патологии, безусловно, ослабляет защитные иммунные реакции организма, поэтому обоснованным патогенетическим вмешательством является использование иммунокорректирующих препаратов в дополнение к основному лечению. И если при вторичных иммунодефицитных состояниях использование иммуностропных препаратов является давно изученным и патогенетически обоснованным, то эффективность и безопасность использования иммуностропных препаратов при аллергопатологии активно изучается в последние годы. А использование препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью у пациентов с различной аллергопатологией может привести к непредвиденным последствиям.

В настоящее время назначение иммунокорректирующих препаратов, в частности, при бронхиальной астме, рекомендуется выполнять с учетом персональных особенностей пациента, механизма действия и возможностей данного иммуномодулятора в условиях нарушения звеньев иммунитета при конкретной аллергопатологии.

В сезон подъема заболеваемости ОРИ иммунокорректирующие препараты назначают практически каждому пациенту для лечения и профилактики ОРИ. Было показано, что при бронхиальной астме в период обострения заболевания происходит изменение субпопу-

ляционного состава Т-лимфоцитов, проявляющееся в повышении содержания активированных CD4+лимфоцитов, уменьшении количества экспрессии дифференцировочных маркеров NK-клеток, нарушении функций регуляторных Т-лимфоцитов [7, 9]. Значимость преобладания Th2-иммунного ответа над Th1 также показана и в исследованиях российских ученых [2, 7]. По данным разных авторов симптомы бронхиальной астмы отмечаются у 5-10% детского населения земного шара [4, 10]. Как указывает S.Johnston, 80% приступов удушья при бронхиальной астме у детей и 60% у взрослых ассоциированы с вирусными инфекциями [8]. Учитывая ограниченный спектр вакцин против респираторных инфекций, для предупреждения ОРИ широко используются средства иммуномодуляторы микробного происхождения (бактериальные лизаты). Их применение является одним из эффективных и безопасных методов профилактики частых ОРИ, а назначение не требует предварительного обязательного иммунологического обследования пациента [5, 6]. Механизм действия связан с усилением естественной защиты организма против ряда возбудителей респираторных инфекций. Эффект реализуется посредством стимуляции клеток как врожденного иммунитета, так и приобретенного, и синтеза им ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3].

По данным разных авторов симптомы бронхиальной астмы отмечаются у 5-10% детского населения земного шара на фоне постоянного роста числа пациентов с бронхиальной астмой и другой аллергопатологией [3]. В экспертном отчете ВОЗ указывается, что к 2020 году практически каждый третий житель земли будет иметь то или иное аллергическое заболевание. С целью контроля бронхиальной астмы требуется базисная терапия, включающая длительное "ступенчатое" применение противовоспалительных ингаляционных препаратов и бронходилататоров. Однако наличие дисбаланса в функционировании клеточного звена иммунной системы обуславливает наличие такой проблемы, как частые острые респираторные инфекции, присоединение которых неминуемо вызывает ухудшение контроля бронхиальной астмы. Как указывает S.Johnston, 80% приступов

удушья при бронхиальной астмы у детей и 60% у взрослых ассоциированы с вирусными инфекциями [4]. Поэтому дети с аллергическими заболеваниями дыхательной системы являются наиболее многочисленной группой среди так называемых часто или длительно болеющих детей, или пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями, переносящих 6 и более эпизодов ОРВИ в год. Таким образом, детям с бронхиальной астмой, как и всем часто и длительно болеющим детям, показаны ежегодная противогриппозная вакцинация, дополнительная пневмококковая вакцинация и вакцинация против гемофильной инфекции типа В, а также назначение различных иммуномодулирующих средств [5]. Однако, к сожалению, возможности активной специфической иммунизации против респираторных инфекций в настоящее время ограничены финансовыми причинами и дороговизной вакцин. А официально разрешенная вакцинация против пневмококковой и ХИБ-инфекции проводится лишь в единичных регионах нашей страны. Поэтому, учитывая ограниченный спектр вакцин против респираторных инфекций, для предупреждения ОРВИ широко используются средства иммуномодуляторы микробного происхождения (бактериальные лизаты).

Применение системных иммуномодуляторов микробного происхождения является одним из эффективных и безопасных методов профилактики частых ОРВИ, а их назначение не требует предварительного обязательного иммунологического обследования пациента [6].

Механизм действия иммуномодуляторов микробного происхождения связан с усилением естественной защиты организма против ряда возбудителей респираторных инфекций. Эффект реализуется посредством стимуляции клеток как врожденного иммунитета, так и приобретенного, и синтеза ими ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [7].

В группе иммуномодуляторов микробного происхождения, которые в течение многих лет с успехом применяются для профилактики частых ОРВИ в педиатрии, особый интерес представляет Рибомунил, который используется в клинической практике с 1980-х годов прошлого века. Препарат состоит из рибосомальных фрак-

ций наиболее частых возбудителей инфекций дыхательных путей: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и мембранных фракций *K. pneumoniae*. Препарат является иммуномодулятором системного действия, поэтому при приеме *per os* стимулирует систему иммунитета организма через лимфоидные фолликулы слизистой оболочки кишечника. Это приводит к активации не только компонентов врожденного, но и адаптивного иммунитета. Применение рибосомального комплекса посредством активации Toll-подобных рецепторов TLR7 и TLR8 приводит к повышению синтеза противовирусного интерферона- α и ИЛ-12, что обуславливает дополнительный противовирусный потенциал препарата. Также важным моментом действия препарата является доказанное увеличение синтеза секреторного IgA, который фиксируется на слизистых оболочках дыхательных путей и поддерживает их защитную барьерную функцию. *Ex vivo* препарат увеличивает синтеза интерферона (ИФН) γ [8]. Стимуляция неспецифического звена иммунитета происходит путем активации макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов, что приводит к повышению образования свободных радикалов кислорода, хемотаксиса и адгезии, параллельно увеличивается синтез большого количества провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α , колониестимулирующий фактор, что приводит к активации цитокиновой сети. Также отмечено, что применение рибосомального комплекса приводит к стимуляции натуральных киллеров, участвующих в противовирусной защите организма человека, В-лимфоцитов, приводя к продукции специфических антител [9, 10].

Таким образом, эффективность и безопасность профилактического применения рибосомального комплекса при частых ОРВИ подтверждена во многих клинических исследованиях [8, 11].

Целью работы явилось изучение механизмов влияния и эффективности доступного иммунокорректирующего препарата, содержащего рибосомальные комплексы.

В работе представлены результаты исследования эффективности применения рибосо-

мального комплекса для профилактики ОРИ у часто болеющих детей с бронхиальной астмой средней тяжести.

Исследование проведено на базе городской детской поликлиники №4 (Белгород) и клиники лечебно-профилактической медицины НИУ «БелГУ». Под амбулаторным наблюдением в течение 12 мес находились 70 детей в возрасте 7-13 лет с подтвержденным диагнозом БА средней степени тяжести (атопическая астма) и имеющих в анамнезе более 6 эпизодов ОРИ за предыдущий до начала исследования год. Случайным образом дети были рандомизированы на 2 группы. Все дети, включенные в исследование, получали базисную терапию БА согласно рекомендациям национальной программы. Из числа детей, находившихся под наблюдением (первая группа), 35 получали Рибомунил по рекомендуемой схеме. Группу контроля (вторая группа) составили 35 детей, терапия которых включала только лишь применение симптоматических средств при лечении ОРИ. На каждого пациента, включенного в исследование, имелось подписанное родителями (официальными опекунами) пациентов до начала исследования добровольное информированное согласие. Для лечения эпизодов ОРИ в каждой группе применяли средства симптоматической терапии. Детей основной и контрольной группы осматривали ежемесячно. Всем детям до и после окончания лечения было произведено полное клинико-лабораторное иммунологическое обследование. Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы STATISTICA 5.0 (StatSoft Inc, США).

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В 1-й месяц на фоне приема рибосомального комплекса заболели ОРИ 15 (43%) человек первой группы. Ни в одном случае не потребовалось назначения антибиотиков. Течение ОРИ практически у всех детей было легким (субфебрилитет, слабо выраженная интоксикация, ринит – 3-5 дней). Во время приема детьми рибосомального комплекса отмечена хорошая переносимость, не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов.

В группе сравнения в течение 1-го месяца заболели 17 (49%) детей, из них 5 потребо-

валось назначение антибиотиков по поводу развития интеркуррентных заболеваний. В последующие 5 мес наблюдения заболеваемость у детей, получавших Рибомунил, была ниже, чем у детей в группе сравнения. Количество обострений БА в течение указанного срока уменьшилось в среднем в $3,2 \pm 0,4$ раза ($p < 0,05$). Тяжелых обострений БА за исследуемый период у детей контрольной группы не отмечалось. Следует также отметить, что у 7 (28%) детей при применении рибосомального комплекса обострений астмы за год не отмечено вообще.

В течение последующих 6 мес. наблюдения после окончания курса лечения рибосомальным комплексом, включая осеннее-зимние месяцы, эпидемического подъема заболеваемости ОРИ, респираторную инфекцию перенесли 5 (18%) детей в группе пациентов, получавших Рибомунил, и 16 (64%) – в группе сравнения. В первой группе детей осложненный ОРИ зафиксировано не было, тогда как в группе сравнения таковые регистрировались у 8 (32%) детей. Таким образом, назначение рибосомального комплекса привело к снижению заболеваемости ОРИ не только на время приема препарата, но и в последующие 6 мес сохранялся профилактический эффект. Всего из числа детей, получавших препарат, ни разу не заболели 5 человек (что составило 20%), в то время как в группе сравнения переболели все дети, большинство неоднократно.

За весь период наблюдения в группе детей, принимавших рибосомальный комплекс, только 3 ребенка получили антибактериальную терапию по поводу ОРИ. В то время как в группе сравнения частота назначения антибактериальной терапии на фоне ОРИ в течение 12 мес была выше – 38% ($p < 0,001$).

Результат, полученные в ходе проведенного исследования клинико-иммунологической эффективности рибосомального комплекса, согласуются с данными многоцентровых зарубежных исследований [1, 9].

Заключение. В ходе проведенного исследования была показана высокая эффективность и безопасность рибосомального комплекса для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей, страдающих бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бактериальные лизаты и рибосомы — стимуляторы специфического иммунного ответа. Сравнительное исследование / M. Vene, L. Kahí, A. Perruchet et al. // Совр. педиатрия. 2005. №3 (8). С. 1—3.
2. Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И. и соавт. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения // Российский биотерапевтический журнал. 2010. №4. С. 93-96.
3. Намазова Л.С., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике: Пособ. для педиатра. М., 2002. С. 90—98.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (3-е изд.). — М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
5. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. М., 2002.
6. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. 2003. № 4. С. 196—203.
7. Бочарова К.А., Жернакова Н.И. Профилактическая и иммунокорректирующая эффективность рибосомальных комплексов в профилактике острых респираторных инфекций у студентов // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2012. № 16 (135), вып. 19. С. 44-46.
8. Bellanti J.A. Olivieri D., Serrano E. Ribosomal Immunostimulation. Assessment of Studies Don M. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood. *Pediatr Int* 2007. 49. 40—7.
9. Johnston S. Research update British lung foundation news. 2000; issue 5 (Sep): 4.
10. Larche M. Regulatory T.cells in Allergy and Asthma // *Chest*. 2007. 132. 1007-1014.

REFERENCES:

1. Bene M., Kahi L., Perruchet A. et al. Bacterial Lysats – Stimulators of Specific Immune Response // *Modern pediatrics*. 2005. №3 (8). Pp. 1-3.
2. Karaulov A.V., Anisimova N.U., Dolzhikova U.I. Spontaneous and Inducible Cytokines Production by Leukocytes in Patients with Asthma // *Russian Biotherapeutic Journal*. 2010. 4. Pp. 93-96.
3. Namazova L.S., Balabolkin I.I., Botvinyeva V.V. Bacterial Immunomodulators Therapy of Children with Asthma // *Experience of Ribomunil in Russian Pediatric Practice*. M., 2002. Pp. 90-98.
4. The National Programme «Asthma» (third.). M.: Atmosfera, 2008. 108 p.
5. Acute Respiratory Diseases: Treatment and prophylaxis. The Programme of the Union of Pediatricians of Russia and the International Fund of Mother and Child Healthcare. M., 2002.
6. Khaitov R. M., Pinegin B. V. Immunomodulators: Mechanisms and Clinical Practice // *Immunology*. 2003. № 4. Pp. 196-203.
7. Bocharova K.A., Zhernakova N.I. Efficiency of Ribosomal Complexes in Prevention of Acute Respiratory Infections in Students // *Science news BelSU. Part Medicine and Pharmacy*. 2012. N 16 (135). Vol. 19. Pp. 44-46.
8. Bellanti J.A., Olivieri D., Serrano E. Ribosomal Immunostimulation. Assessment of Studies Don M. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood. *Pediatr Int* 2007. 49. Pp. 40-7.
9. Johnston S. Research update British Lung Foundation News. 2000. issue 5 (Sep). 4.
10. Larche M. Regulatory T.cells in Allergy and Asthma // *Chest*. – 2007. 132. 1007-1014.

УДК 618.3-06

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-43-49

*Хлебникова И.Ю.,
Богат С.В.,
Гребенникова Е.М.*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГЕМОПЕРИТОНЕУМА В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Хлебникова Инесса Юрьевна,

*врач-ординатор гинекологического отделения,
МБУЗ «Городская клиническая больница №1»,
Белгородский проспект, 99. г. Белгород, Россия*

Богат Софья Викторовна,

*врач-ординатор приемного отделения,
МБУЗ «Городская клиническая больница №1»,
Белгородский проспект, 99. г. Белгород, Россия*

Гребенникова Елена Михайловна,

*заведующая физиотерапевтическим отделением,
МБУЗ «Городская клиническая больница №1»,
Белгородский проспект, 99. г. Белгород, Россия*

Аннотация

Вданной статье представлены результаты собственных исследований, а также анализ литературы в изучении частоты встречаемости и нозологической структуры синдрома гемоперитонеума при экстренной гинекологической патологии в современных условиях городского стационара, основанные на анализе медицинской документации гинекологического отделения многопрофильной больницы за период с 2008 по 2011 гг. Также рассмотрены основные причины возникновения и предпочтительные методы лечения данной нозологической единицы в условиях ургентного стационара. Оценивался возрастной спектр, причина и величина кровопотери, вид хирургического вмешательства, особенности течения послеоперационного периода, сроки пребывания в стационаре после операции, послеоперационные осложнения и возможности применения малоинвазивных методов лечения в неотложной гинекологической патологии, а также рассмотрены преимущества последних перед традиционными методами оказания неотложной помощи в гинекологии.

Ключевые слова: синдром гемоперитонеума, гинекологический стационар, видеолапароскопические методики, ургентный стационар.

UDC 618.3-06

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-43-49

*Khlebnikova I.J.,
Bogat S.V.,
Grebennikova E.M.*

**THE USE OF MINIMALLY INVASIVE
TECHNIQUES IN THE TREATMENT
OF HEMOPERITONEUM SYNDROME
IN THE GYNECOLOGICAL PRACTICE
OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL**

Khlebnikova Inessa Yurievna

Medical Practitioner

Department of Gynecology, Hospital № 1,
Belgorod, 99 Belgorodsky Ave., Belgorod, Russia

Bogat Sofia Victorovna

Medical Practitioner

Admission Department, Hospital № 1,
Belgorod, 99 Belgorodsky Ave., Belgorod, Russia

Grebennikova Elena Mikhailovna

*Head of Department Physiotherapy, Hospital № 1,
Belgorod, 99 Belgorodsky Ave., Belgorod, Russia*

АБСТРАКТ

The article presents some results of the authors' research and analysis of the literature in the study of the incidence and nosological structure of hemoperitoneum syndrome in acute gynecological pathology in modern conditions of the city in-patient facility. The results are based on the analysis of medical records of the Department of Gynecology of the General Hospital covering the period of 2008-2011. Besides, the authors discuss the basic causes and preferred methods of treatment of this nosological unit in the conditions of the urgent in-patient facility. They estimate the age spectrum, the cause and amount of blood loss, the type of surgery, some aspects of the postoperative period, the length of stay in hospital after the operation, postoperative complications and the possibility of using minimally invasive methods of treatment in acute gynecological pathology. The article gives emphasis to the advantages of minimally invasive methods over traditional methods of the past emergency care in gynecology.

Keywords: hemoperitoneum syndrome; gynecological hospital; videolaparoscopic techniques; urgent in-patient facility.

Введение.

Сложно переоценить значимость такой патологии в практической гинекологии, как синдром гемоперитонеума. Наиболее частыми причинами развития этого состояния, по данным разных авторов, являются: внематочная беременность, апоплексия яичников, разрывы кист. Применение традиционных, открытых вмешательств при названных заболеваниях связано с необходимостью иммобилизации пациенток в условиях постельного режима и обеспечении многокомпонентной аналгезии в раннем послеоперационном периоде и, в ряде случаев, сопровождается развитием раневых осложнений [1,6]. Все эти факторы играют ведущую роль в длительности госпитализации и сроках реабилитации пациенток. Внедрение видеолaparоскопических методик в повседневную практику гинекологических отделений оказывающих экстренную помощь, позволило в значительной степени пересмотреть устоявшиеся подходы в неотложной оперативной гинекологии. В связи с ростом количества гинекологических операций, выполненных лапароскопически, по поводу внутрибрюшного кровотечения в экстренном порядке, вопросы, касающиеся места, роли и интеграции малоинвазивных вмешательств в лечении данной группы пациенток, на сегодняшний день, представляются весьма актуальными.

Цель исследования: изучение динамики частоты встречаемости и нозологической структуры синдрома гемоперитонеума при экстренной гинекологической патологии в современных условиях многопрофильного городского стационара с целью разработки мер по улучшению качества диагностики, своевременности оказания хирургической помощи с использованием современных технологий, сокращения сроков госпитализации и реабилитации женщин в послеоперационном периоде.

Методология: ретроспективное исследование.

Материал для исследования: анализ операционных журналов, годовых отчетов по работе отделения, 906 историй болезней пациенток с синдромом внутрибрюшного кровотечения, пролеченных в гинекологическом отделении МБУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Белгорода в период с 2008-2011 гг. Оценивался возрастной спектр, причина и величина кровопотери, вид хирургического вмешательства, особенности течения послеоперационного периода, сроки пребывания в стационаре после операции.

Результаты и их обсуждение. Работа основана на анализе данных результатов обследования и хирургического лечения 906 больных которым были произведены неотложные операции по поводу внутрибрюшного кровотечения в гинекологическом отделении МБУЗ «ГКБ №1» г. Белгорода в период с 2008-2011 гг. Из общего количества urgently госпитализированных в отделение пациенток репродуктивного возраста, синдромом гемоперитонеума отмечался: 2008 г.-222 наблюдения (24,5%), 2009 г.-194 наблюдения (21,4%), 2010 г.- 223 наблюдений (24,6%), 2011 г.-267 наблюдений (29,4%).

Всего оперировано 906 женщин, которые составили контрольную группу – 416 пациенток (45,9%) и основную – 490 пациенток (54,1%). В контрольной группе все больные были оперированы традиционными методами с 2008 по 2009 г.г.; в основной группе (период с 2010 – 2011 гг.) – приоритет отдавался лапароскопической методике; открытые операции выполнялись в самых тяжелых и технически трудных случаях (геморрагический шок, повторные операции на нижнем этаже брюшной полости и т.д.).

Распределение больных по возрасту в исследуемых группах представлено в табл. 1.

Таблица 1

Возрастной состав больных, оперированных по поводу внутрибрюшного кровотечения в исследуемых группах

Table 1

Age structure of patients operated for abdominal bleeding in the examined groups

Возраст	Основная группа		Контрольная группа		Итого	
	абс	%	абс	%	абс	%
до 19	44	8,9	36	8,7	80	8,8
20-29	258	52,7	245	58,9	503	55,1
30-35	134	27,4	100	24,0	234	25,8
36-45	54	11,0	35	8,4	89	9,8
Итого	490	100	416	100	906	100

Сравнение исследуемых групп показало отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) в распределениях по возрастным категориям. В группу риска по данным исследования отнесены пациентки в возрасте от 20 до 35 лет (80,9% кровотечений), что вероятно детер-

минировано более высокой социальной и физиологической активностью пациенток данного возрастного интервала и в целом соотносится с литературными данными [4, 5].

Сроки от момента заболевания до поступления в стационар, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Сроки от момента начала заболевания до поступления в стационар у больных сравниваемых групп

Table 2

Dates from the start of the disease to admission to hospital in patients of the compared groups

Группа	До 2 ч		До 4ч		До 6 ч		До 12 ч		До 24 ч.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная (n= 416)	7	1,68	97	23,3	127	30,5	128	30,7	57	13,7
Основная (n= 490)	1	0,2	141	28,8	123	25,1	134	27,3	91	18,6
Итого (906)	8	0,9	238	26,3	250	27,6	262	28,9	148	16,3

Из приведенной таблицы видно, что наибольшее количество пациенток (750 случаев или 82,8%) с поступало в сроки от 4-х до 12 часов от момента начала заболевания, что в рамках проведенного исследования позволяет отнести указанные сроки к наиболее актуальным в контексте клинически манифести-

руемых проявлений синдрома гемоперитонеума у больных с экстренной гинекологической патологией.

Анализ наблюдений по причине возникновения синдрома внутрибрюшного кровотечения представлен в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных в исследуемых группах по причине возникновения внутрибрюшного кровотечения

Table 3

Distribution of patients with abdominal bleeding in the examined groups

Нозологическая форма	Основная группа (n= 490)		Контрольная группа (n=490)		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Внематочная беременность	192	39,2	177	42,6	369	40,7
Разрыв кисты яичника	133	27,1	85	20,4	218	24,1
Апоплексия яичника	165	33,7	154	37	319	35,2
Итого	490	100	416	100	906	100

Как видно из представленной таблицы причинами внутрибрюшного кровотечения в исследуемых группах явились: 1. Внематочная беременность – 369 наблюдений (40,7%); 2. Апоплексия яичника – 319 наблюдений (35,2%); 3. Разрыв кисты яичника – 218 наблюдений (24,1%), что так же согласуется с литературными данными [2, 3].

С учетом того, что практически все операции выполнялись в ургентном порядке и носили экстренный характер, для определения тяжести и ориентировочной величины кровопотери использовали значение шокового индекса Альговера. Распределение больных по величине кровопотери представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных в исследуемых группах по величине кровопотери

Table 4

Distribution of patients in the examined groups according to the extent of blood loss

Величина кровопотери	Основная группа (n = 490)		Контрольная группа (n = 416)		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
до 500 мл.	418	85,3	355	85,4	773	85,3
500-1000 мл.	57	11,7	43	10,4	100	11
Более 1000 мл.	15	3	18	4,2	33	3,6
Итого	490	100	416	100	906	100

Как видно из таблицы 4 - 873 наблюдения (86,4%) составили больные с легкой и средней величиной кровопотери и только в 33 наблюдениях (3,6%) имела место кровопотеря тяжелой степени, из чего можно сделать вывод о том, что малоинвазивный лапароскопический метод применим в подавляющем большинстве случаев при синдроме гемоперитонеума в неотложной оперативной гинекологии. Следует отметить, что объем кровопотери не является ведущим фактором для выбора метода оперативного лечения. Таковыми считали показатели гемодинамики. Проведение лапароскопии сочли возможным при стабильной гемодинамике и достаточной квалификации хирурга. Во всех других случаях выполнялась лапаротомия. Кроме того возможности лапароскопии были ограничены наличием спаечного процесса в брюшной полости после ранее перенесенных операций, что имело место у каждой 8 – ой пациентки в основной группе.

В контрольной группе все вмешательства выполнялись открытым доступом, при этом

методика выполнения доступа, как правило, определялась оценкой степени тяжести кровопотери. Так, при кровопотере 1 ст. и стабильной гемодинамике использовали надлобковые поперечные доступы типа Пфаненштиля размерами от 6 до 10 см. При 2-3 ст тяжести кровопотери, нестабильной гемодинамике, клинике геморрагического шока а также у больных с ожирением использовали технически более простой нижнесрединный доступ.

В основной группе к открытому доступу прибегали в 24, случаях (5,3%) и основными показаниями к этому явились: клиника геморрагического шока и неоднократные вмешательства на нижнем этаже брюшной полости. Во всех остальных случаях вмешательства выполнены лапароскопически, в том числе и у пациенток с ожирением - 89 наблюдений (18%). Лапароскопию выполняли по общепринятой методике с применением электрохирургической техники под эндотрахеальным наркозом.

Характер выполненных операций в исследуемых группах представлен в таблице 4.

Таблица 5

Характер операций, выполненных в исследуемых группах

Table 5

Nature of operations conducted in the examined groups

Наименование операции	Основная группа (n = 490)		Контрольная группа (n = 416)	
	Абс.	%	Абс.	%
Традиционные :				
тубэктомия	15	3,1	134	32,2
аднексэктомия	2	0,4	43	10,3
резекция яичника	7	1,4	239	57,5
Итого	24	4,9	416	100
Лапароскопические:			-	-
тубэктомия	139	28,4	-	-
цистэктомия	88	17,9	-	-
аднексэктомия	36	7,3	-	-
резекция яичника	203	41,4	-	-
Итого	466	95,1		

Из таблицы 4 видно, что в основной группе гораздо чаще выполнялись щадящие операции органосохраняющего объема. Так например, цистэктомия в основной группе выполнена в 88 наблюдениях (17,9 %). В контрольной группе во всех случаях при кровотечении, причиной которого был разрыв кисты яичника, выполнялась резекция органа, что приводило к значительно большей травме железистой ткани последнего. К преимуществам лапароскопического метода следует отнести также возможность оптического увеличения оперируемого органа, за счет чего создаются условия для выполнения прецизионных манипуляций на нем.

Ведение послеоперационного периода в сравниваемых группах было стандартным и не отличалось от общепринятых требований. Для оценки особенностей течения послеоперационного периода использовали следующие критерии:

1. Сроки активизации.

В контрольной группе среднее значение составило- 24-48 ч. \pm 2,5ч, в основной - 6 ч. \pm 2,4ч. соответственно.

2. Среднесуточное количество назначенных наркотических и ненаркотических анальгетиков и сроки их отмены.

В контрольной группе потребность в наркотических анальгетиках составила в среднем 6 -8 мл в сутки с отменой на 3-и сутки. В ос-

новной группе наркотические анальгетики не назначались, а ненаркотические отменялись со 2-х суток. В основной группе анальгетики из группы НПВП пациентки получали в среднем до 5-6 суток послеоперационного периода.

Выводы.

1. Внутривнутрибрюшные кровотечения в практической гинекологии составляют от 21,4 % до 29,4 % от общего количества ургентно госпитализированных пациенток репродуктивного возраста и имеют тенденцию к росту.

2. Причинами внутривнутрибрюшных кровотечений являются: внематочная беременность (40,7%), апоплексия яичника (35,2%), разрыв кисты (24,1%)

3. Лапароскопия в лечении синдрома гемоперитонеума в практической гинекологии, при наличии соответствующего оборудования и обученного персонала, является предпочтительным методом.

4. Клиническими критериями применения лапароскопии являются стабильное состояние пациентки и отсутствие признаков геморрагического шока.

5. Лапароскопические технологии позволяют сократить затраты, связанные с медикаментозным обеспечением послеоперационного периода и время пребывания больных гинекологического профиля в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. 2-е изд., доп. М.: Медицинская книга, Н.Новгород: НГМА - 2003.
2. Дивакова Т.С., Сачек Ю.А., Тихонова Л.В. Коррекция нарушений эндокринной системы у больных после хирургического лечения эктопической беременности // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т. 5. – №2. – С. 49-54.
3. Кира Е.Ф. Репродуктивная хирургия в гинекологии // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: ПАНТОРИ, 2005. – С. 29-31.
4. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н.Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2000. – 379 с., ил.
5. Наш опыт проведения органосохраняющих операций при шеечной беременности. В.В Пономарев, О.В. Безрукова, С.Г. Уманская, Н.В. Наумова // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: ПАНТОРИ, 2005. – С. 275-276.
6. Современные принципы ведения больных с внематочной беременностью / Учебное пособие для студентов. – М.: ГОУ ВПО МГМСУ. – 2006. – 72 с.

REFERENCES:

1. Ailamazyan Je.K., Ryabceva I.T. Emergency Assistance in Acute Gynecology. 2-e izd., dop. M.: Medicinskaja kniga, N.Novgorod: NGMA, 2003.
2. Divakova T.S., Sachek Ju.A., Tikhonova L.V. Correction of the Endocrine System in Patients after the Ectopic Pregnancy Surgery. Vestnik VGMU., 2006., Vol. 5., №2., p. 49-54.
3. Kira E.F. Reproductive Surgery in Gynecology// Modern Technologies in Diagnostics and Treatment of Gynecological Conditions. Ed. by V.I. Kulakova, L.V. Adamjan. M.: PANTORI, 2005., Pp. 29-31.
4. Clinical Lectures on Obstetrics and Gynecology. Ed. by A.N.Strizhakova, A.I. Davydova, L.D. Belocerkovcevoj. M.: Medicina, 2000. 379 p.
5. Our Experience of Conservative Operations in Cervical Pregnancies. V.V Ponomarev, O.V. Bezrukova, S.G. Umanskaja, N.V. Naumova. Modern Technologies in Diagnostics and Treatment of Gynecological Conditions. Ed. by V.I. Kulakova, L.V. Adamyan.,M.: PANTORI, 2005. Pp. 275-276.
6. Modern Principles of Managing Patients with Extrauterine Pregnancies. M.: GOU VPO MGMSU., 2006. 72 p.

УДК 616.12.-008.331.1-037

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-50-54

Ораева Б.Н.,
Атаев О.Г.,
Коротенко Т.И.

ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ораева Бахаргуль Нурмаммедовна, аспирант,
Госпиталь с научно-клиническим центром кардиологии
744000, Туркменистан, Ашгабат, ул.Атамурада Ниязова, д. 192
e-mail: bahar641@mail.ru

Атаев Овезмырат Гурбанмырадович, студент 5 курса,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015 г. Белгород, ул. Победы, д. 85
e-mail: atayev.o.g@gmail.com

Коротенко Татьяна Игоревна, врач-интерн,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015 г. Белгород, ул. Победы, д. 85
tat.korotenko26@yandex.ru

Аннотация

Пробы с дозированными физическими нагрузками, среди которых в силу простоты и диагностической ценности наиболее распространена велоэргометрия (ВЭМ), позволяют получить важную информацию об адаптационных возможностях и физической работоспособности организма. ВЭМ позволяет выявить изменений сердечно-сосудистой деятельности еще на функциональном уровне и обладает прогностическим значением. В работе проведена сравнительная оценка результатов, пульсового артериального давления (ПАД), полученных при исследовании функциональной активности сердечно-сосудистой системы с помощью ВЭМ, в сопоставлении с результатами инструментальных методов исследования, таких как: эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, доплер-ЭхоКГ у 62 мужчин с высоким нормальным артериальным давлением (АД) и с пограничным АД. Выявлены следующие закономерности: у большинства исследуемых пациентов с повышенным ПАД при субмаксимальной частоте сердечных сокращений (ЧСС) на высоте нагрузки имеются: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), дигиталисная дисфункция (ДДФ), рестриктивное нарушение кровенаполнения и выраженные изменения в сонных артериях в виде атеросклероза.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система (ССС), велоэргометрия (ВЭМ), прогностическое значение, функциональное состояние, пульсовое артериальное давление (ПАД), атеросклероз, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, рестриктивное нарушение кровенаполнения.

UDC 616.12.-008.331.1-037

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-50-54

*Oraeva B.N.,
Atayev O.G.,
Korotenko T.I.*

***PULSE PRESSURE
AS A PREDICTOR OF THE
DEVELOPMENT OF HYPERTENSION***

Oraeva Bakhargul Nurmammedovna, *Postgraduate Student*
Hospital with Scientific Clinical Center of Cardiology
192 Atamurad Niyazov St., Ashgabat, 744000, Turkmenistan
e-mail: bahar641@mail.ru

Korotenko Tatyana Igorevna, *Internship Doctor*
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., 308015, Belgorod, Russia
e-mail: tat.korotenko26@yandex.ru

Ataev Ovezmyrat Gurbanmyradovich, *Fifth-year Student*
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., 308015, Belgorod, Russia
e-mail: atayev.o.g@gmail.com

АБСТРАКТ

Samples with exercise stress include bicycle ergometry (BEM) used due to its simplicity and diagnostic value. BEM provides important information about the adaptive capacity and physical capability of the body and is used to detect changes in the cardiovascular activity on a functional level, thus, possessing a prognostic value. We have compared the results of pulse pressure (PAP) obtained in the study of the functional activity of the cardiovascular system via VEM with the results of instrumental methods, including echocardiography (echocardiography), duplex scanning of carotid artery, Doppler echocardiography in 62 men with high normal blood pressure (BP) or borderline blood pressure. Thus, we have revealed the following consistent patterns: the majority of the studied patients with elevated PAP during submaximal heart rate (HR) at the height of the load demonstrated left ventricular hypertrophy (LVH), digitalis dysfunction (DD), restrictive failure of blood supply, and pronounced changes in the carotid arteries in the form of atherosclerosis.

Keywords: cardiovascular system (CVS); bicycle ergometry (BEM); prognostic value; functional status; pulse pressure (PAP); atherosclerosis; left ventricular hypertrophy (LVH); diastolic dysfunction (DD); restrictive violation blood supply.

Введение. Исследование функции сердечно-сосудистой системы в покое часто не позволяет составить достаточно полное представление об ее функциональном состоянии. Этим и объясняется широкая распространенность нагрузочных проб в кардиологии. [1] Пробы с дозированными физическими нагрузками, среди которых в силу простоты и диагностической ценности наиболее распространена велоэргометрия (ВЭМ), позволяющая получить важную информацию об адаптационных возможностях и физической работоспособности организма, выявить изменения сердечно-сосудистой деятельности еще на функциональном уровне и обладает прогностическим значением [2,3]. В последнее время внимание исследователей все чаще привлекают пациенты с высоким нормальным артериальным давлением (АД) или с пограничным артериальным давлением, составляющие группу риска формирования клинически выраженной артериальной гипертензии (АГ).

Цель работы: доказать методом сравнительной характеристики прогностическое значение ПАД, при формировании артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования

В амбулаторных условиях проведено обследование 62 мужчин в возрасте 31-45 лет (в среднем 38.7 ± 7.3), имевших АД $134 \pm 6.2 / 81.1 \pm 4.4$ мм. рт. ст. Всем пациентам проведена эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий, а также велоэргометрия (ВЭМ) до достижения субмаксимальной ЧСС с особым вниманием не только на «ишемическую» депрессию сегмента ST на ЭКГ, но и на реакцию АД на физическую нагрузку. Отдель-

но анализировались параметры систолического, диастолического и пульсового АД (САД, ДАД, ПАД) в исходном состоянии и на высоте пробы. Выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) определялось по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела предложенной R.Devereux и N.Reichek, наличие диастолической дисфункции (ДДФ) – по характеру трансмитрального кровотока при доплер-ЭхоКГ [6,7]. Наличие атеросклеротических изменений считали доказанными при обнаружении на стенке сонной артерии атеросклеротических бляшек при их дуплексном сканировании [4].

В результате проведенного исследования, всех пациентов разделили на две группы, как видно на рис. 1, выявили, что из 62 мужчин у 38 (61.3%) обследованных САД на высоте нагрузки не превышало 190.7 ± 10.6 мм рт.ст. (что составило 1 группу), у остальных 24 (38.7%) пациентов САД составило 218.4 ± 16.6 мм рт.ст. (2 группа пациентов). Одновременно в каждой группе анализировали показатели ПАД, в результате чего было выделено две подгруппы в каждой группе. В 1 группе, где САД в пределах 190.7 ± 10.6 мм рт.ст. выделено: 1А группа без увеличения ПАД (менее 56 мм. рт. ст.) – 30 обследуемых (78.9 %) и 1Б группа – 12 (21.1%), у которых на высоте нагрузки ПАД превышало пограничное значение (≥ 56 мм. рт. ст.), аналогично и во 2 группе выделены 2 подгруппы, у которых САД в пределах 218.4 ± 16.6 мм рт.ст. при физической нагрузке на ВЭМ – 2А группа без увеличения ПАД – 12 обследуемых (50%), и 2Б группа – 8 (50.0%), лица у которых на высоте нагрузки ПАД превышало пограничное значение (≥ 56 мм. рт. ст.).

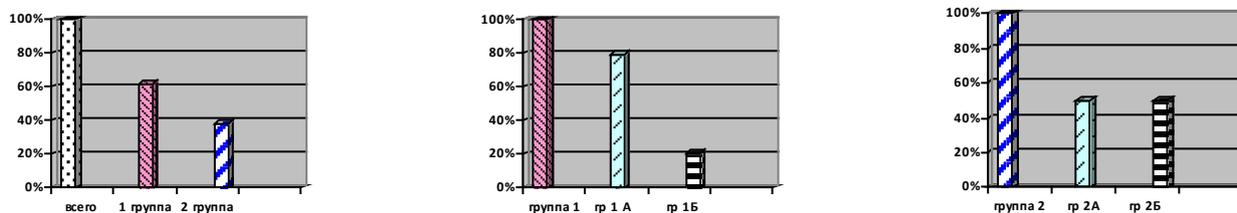


Рисунок 1. Основные группы исследования
The main research groups

Результаты и их обсуждение

Сопоставление наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях в 1 и 2 группах наблюдения показало, что они имелись у 4 пациентов (50.0%) 1Б подгруппы,

где САД на высоте нагрузки не превышало 190.7 ± 10.6 мм рт.ст. и соответственно в группе, где САД составило 218.4 ± 16.6 мм рт.ст., имелись у всех 12 пациентов (100%) 2Б подгруппы. В то же время у остальных лиц 1А

и 2А группы наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях прослеживались у 8 (26.6%) и 7 (58.3%) пациентов. Особое внимание привлекают данные выявления ГЛЖ среди лиц с различной реакцией ПАД на физическую нагрузку. Так, у пациентов 1А группы с нормальной реакцией АД при ВЭМ

ГЛЖ, выявлена в 14 (47.0%) наблюдений, а во 2А-й группе – у 10 (83.0%). В то же время учет только повышения ПАД показал, что ГЛЖ в 1Б и 2Б группах имелась практически у всех обследованных, соответственно у 7 (89.5%) и 11 (95.8%). (рис. 2).

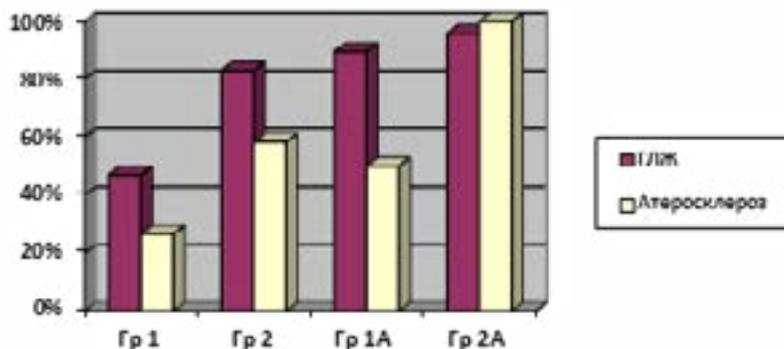


Рис.2 Частота ГЛЖ и атеросклероза в исследуемых группах
Quantitative detection of LVH and atherosclerosis

Исследование на наличие диастолической дисфункции в 4 подгруппах позволило выявить интересную закономерность. Зависимость ДДФ от значения ПАД, наблюдаемые в 1Б и 2Б подгруппах с повышенным критическим значением (≥ 56 мм рт. ст.) ПАД был выявлен 100% показатель наличия ДДФ, т.е. у всех пациентов этих групп. В то же время в подгруппах 1А и 2А, где ПАД не достигал критических значений на фоне нагрузки, лишь у части пациентов было

обнаружено диастолическая дисфункция - 1А группы у 11 (36.8%) и 10 (87.5%) во 2А группе

Необходимо подчеркнуть, что повышение ПАД ассоциировалось с наличием рестриктивных нарушений кровенаполнения левого желудочка, выявленных в подгруппах соответственно у 1Б - 37.5% (3) и 2Б 58.3% (7) обследованных (рис.3). А у пациентов 1А и 2А у которых ПАД был ≤ 56 мм рт. ст. таких нарушений выявлено не было.

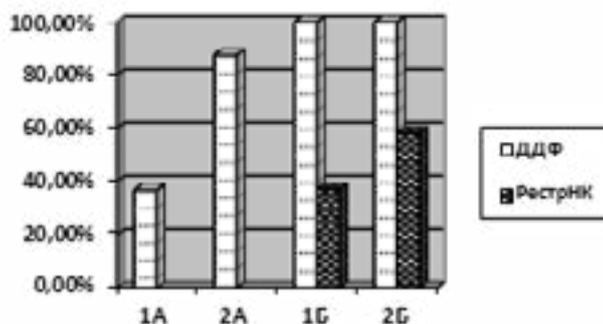


Рисунок 3. Частота ДДФ и рестриктивного нарушения кровенаполнения
Quantitative detection of DDF and restrictive disorders of blood supply

Выводы

1. Подъем ПАД при ВЭМ выше критических значений (>56 мм), позволяет выявить категории пациентов, у которых имеются ГЛЖ и выраженные изменения в сонных артериях в виде атеросклероза.

2. Завышенное пульсовое давление при субмаксимальном ЧСС на фоне физической

нагрузки служит предиктором формирования и развития гипертензии.

3. Изменения пульсового артериального давления при ВЭМ – является дешевым и в то же время доступным методом диагностики, а также профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алёхин М. Н., Еремина Н. В., Радова Н. Ф. Функциональные нагрузочные пробы у больных с подозрением на нестабильную стенокардию. 2012. Терапевтический архив, № 4: 63-68.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. 2002. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ.
3. Коротников К. И. Кардиология. Возможность оценки правожелудочковой недостаточности при ишемической болезни сердца по данным импульсной доплерографии крупных печеночных вен, 1995. № 1: 57-59.
4. Орлова Я. А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции 2006. Сердце. №2: 65-69.
5. Фейгенбаум Х. 1995. Эхокардиография: Пер. с англ. Под ред. В.В. Митькова. 1999. Видар. 512.
6. Joint National Committee (JNCVI). 1997. Arch.Inter.Med. №157: 2413-2446
7. Nakazato R., Tamarappoo B.K., Smith T.W. et al. Assessment of left ventricular regional wall motion and ejection fraction with low-radiation dose helical dual-source CT: comparison to two-dimensional echocardiography 2011. Cardiovasc Comput Tomogr. N 3: 149-157.

REFERENCES:

1. AAlokhin M.N., Yeremina N.V., Radova N.F. Functional exercise testing in patients with suspected unstable angina. 2012. Therapeutic archive. №4. Pp. 63-68.
2. Aronov D.M., Lupanov V. P. 2002. Functional Tests in Cardiology. M.: MEDpress-inform.
3. Korytnikov K.I. The ability to assess right ventricular failure in coronary heart disease according to the pulsed Doppler major hepatic veins. 1995. Cardiology. №1. Pp. 57-59.
4. Orlova Y.A., Ageyev F.T. The stiffness of the arteries as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and medical correction. 2006. The Heart. №2. Pp. 65-69.
5. Feygenbaum H. 1995. Echocardiography. Transl. from English, ed. by V.V. Mit'kova. 1999. Vidar. 512 p.
6. Joint National Committee (JNCVI) 1997. Arch.Inter.Med. №157: 2413-2446
7. Nakazato R., Tamarappoo B.K., Smith T.W. et al. Assessment of left ventricular regional wall motion and ejection fraction with low-radiation dose helical dual-source CT: comparison to two-dimensional echocardiography 2011. Cardiovasc Comput Tomogr. №3. Pp. 149-157.

УДК 613.636

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-55-

Гайворонская М.А.,
Тюрина Е.Б.,
Кривошапова И.И.

ТУБЕРКУЛЕЗ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА У РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Гайворонская Мария Алексеевна,

*к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института,
НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: gaivoronskaya_m@bsu.edu.ru*

Тюрина Елена Борисовна,

*ассистент кафедры медико-профилактических дисциплин Медицинского института,
НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: irida29@mail.ru*

Кривошапова Ирина Ивановна, *студентка четвертого курса факультета лечебного
дела и педиатрии Медицинского института,
НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: pityunovaira@mail.ru*

Аннотация

Проведен анализ структуры заболеваемости туберкулезом работников медицинских учреждений Белгородской области за 2005-2014 гг. В результате работы были установлены основные группы риска в соответствии с профессиональной принадлежностью сотрудников медицинских учреждений в количестве четырех, среди которых определен достоверно высокий показатель заболеваемости туберкулезом среди среднего медицинского персонала по отношению к остальным выделенным группам риска. Также в ходе исследования был определен возрастно-половой состав заболевших туберкулезом за 10-летний период и выявлены закономерности численного перераспределения установленного факта заболеваемости туберкулезом среди сотрудников общих лечебных учреждений, противотуберкулезных станций и центральных районных больниц с последующим сравнительным анализом кривых общей заболеваемости туберкулезом медицинских работников в периоде с 2005-2014 гг. Согласно полученным данным, наибольшему риску подвергаются сотрудники центральных районных больниц женского пола в возрасте от 19 до 50 лет и относящиеся к среднему медицинскому персоналу. Установленные закономерности были аргументированы известными фактами с последующим обозначением выводов и рекомендаций.

Ключевые слова: туберкулез; заболеваемость туберкулезом; медицинские работники; сотрудники медицинских учреждений; группы риска.

UDC 613.636

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-55-

*Gaivoronskaya M.A.,
Turina E.B.,
Krivoshapova I.I.*

**TUBERCULOSIS AS A FACTOR IN
OCCUPATIONAL HAZARDS HAVE
HEALTH WORKERS BELGOROD REGION**

Gaivoronskaya Mariya Alekseevna, *Ph.D., Assistant Professor*

Department of Faculty Therapy, The Institute of Medicine

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: gaivoronskaya_m@bsu.edu.ru

Tyurina Elena Borisovna, *Assistant*

Department of Treatment and Prevention Disciplines, The Institute of Medicine

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: irida29@mail.ru

Krivoshapova Irina Ivanovna, *Fourth-year Student*

The Institute of Medicine

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: pityunovaira@mail.ru

АБСТРАКТ

The authors analyze the structure of tuberculosis morbidity in health workers of Belgorod Region in 2005-2014. The study reveals four major risk groups in accordance with the professional affiliation of employees of medical institutions and determines a reliably high incidence of tuberculosis among nurses in relation to other selected risk groups. Besides, the authors reveal the age-sex pattern of tuberculosis cases over a 10-year period and identify some patterns of the number redistribution of established cases of tuberculosis in employees of general hospitals, tuberculosis control stations and central district hospitals. The study includes a comparative analysis of the curves of the overall incidence of tuberculosis in health workers in the period of 2005-2014. According to the survey, health works of central district hospitals – females aged 19 to 50 years, nursing staff – are at greatest risk. The established patterns are supported by facts and are followed by designation of conclusions and recommendations.

Keywords: tuberculosis; the incidence of tuberculosis; medical workers; employees of medical institutions; risk groups.

Введение. Актуальность настоящего исследования определяется высоким уровнем заболеваемости туберкулезом медицинских работников.

Туберкулез является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИ-Ду. По данным 2005 г., 85% смертей от инфекционных и паразитарных болезней наступило от туберкулеза [6].

В Российской Федерации с 1992 г. отмечен рост заболеваемости туберкулезом; ее максимум был достигнут в 2000 г. – 90,7 на 100 тыс. населения. К 2010 г. благодаря проведенному комплексу мероприятий заболеваемость туберкулезом снизилась до 77,4 на 100 тыс., но это все равно в 1,8 раза выше, чем в начале 1990-х гг. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения эпидемия наступает при уровне заболеваемости туберкулезом 50 чел. на 100 тыс. населения [6,15].

По оценкам 2013 года, у 480 000 людей в мире развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В России, по данным мониторинга лекарственной устойчивости, частота МЛУ у впервые выявленных больных составляет от 4 до 15%, при рецидивах – 45–55%, а в случае неудачного лечения – до 80%. *M.tuberculosis* устойчива именно к основным противотуберкулезным препаратам: стрептомицину – в 63,5% случаев, изониазиду – в 48,6%, рифампицину – в 33,8% [1,2,7, 8].

В настоящее время эпидемическая ситуация по туберкулезу в большинстве российских регионов характеризуется относительной стабильностью, в последние годы наметились отчетливые тенденции к снижению заболеваемости, инвалидизации и смертности населения от туберкулеза [3,5].

В период с 1990 по 2013 год смертность от туберкулеза снизилась на 45%. По оценкам, 37 миллионов человеческих жизней было спасено с 2000 по 2013 год благодаря диагностике и лечению туберкулеза [14, 15].

Большую долю больных туберкулезом составляют лица из групп риска по данному заболеванию, к которым относятся и работники медицинских учреждений (РМУ). На медицинских работников действует комплекс факторов физической, химической, биологической природы, а также высокое нервно-эмоциональное напряжение, что может привести к развитию профессиональных заболеваний [2, 4, 9, 13].

За последние 16 лет в здравоохранении РФ было зарегистрировано более 6 тыс. случаев профессиональных заболеваний. Ежегодно порядка 320-ти тыс. медицинских работников не выходят на работу из-за болезней. Уровень смертности среди РМУ в возрасте до 50 лет на 32 % выше, чем в среднем по стране [12]. Анализ профессиональной заболеваемости медицинских работников, проведенный Федеральным центром Госсанэпиднадзора, и материалов социально-гигиенического мониторинга свидетельствует о том, что профессиональная заболеваемость российских медиков имеет устойчивую тенденцию к росту. По распространенности профессиональной заболеваемости они занимают 5-е место, опережая даже работников химической промышленности. Первое место в структуре заболеваний медперсонала стабильно занимают инфекционные патологии (от 75,0 до 83,8 %), второе – аллергические заболевания (от 6,5 до 18,8 %), на третьем месте – интоксикации и заболевания опорно-двигательного аппарата [12,14]. К многочисленной группе профессиональных болезней медицинского персонала от воздействия биологических факторов относятся инфекционные и паразитарные заболевания, в том числе туберкулез, с которыми работники находятся в контакте во время работы. В структуре инфекционной патологии туберкулёз органов дыхания занимает первое ранговое место, на его долю приходится более половины всех регистрируемых профессиональных заболеваний (50,4–67,9 %) [4, 13]. В структуре профессиональных болезней РМУ РФ туберкулез составляет 48–62 и 48–50 % соответственно [3, 5].

Высокий уровень показателей заболеваемости туберкулезом РМУ обусловлен эпидемиологическим неблагополучием в нашей стране по туберкулезу, циркуляцией резистентных к антибиотикам штаммов возбудителя (10–15 %), материально-техническим состоянием учреждений туберкулезного профиля и явными проблемами в комплексе мер индивидуальной защиты персонала. Слабая материально-техническая база противотуберкулезных учреждений приводит к неудовлетворительным условиям труда медицинских работников, что значительно повышает риск заболевания их туберкулезом. Недостаточное материальное обеспечение современных требованиям условия труда и ряд других неблагоприятных факторов

оказывают негативное влияние на состояние их здоровья [12,18].

Так же надо отметить, что инфицирование медицинских работников туберкулезом может произойти не только в противотуберкулезных учреждениях, но и в лечебных учреждениях общей лечебной сети (ОЛС) [12,16].

По имеющимся данным установлена обратно пропорциональная зависимость между заболеваемостью туберкулезом медицинских работников и стажем их работы в медицинских учреждениях. Вследствие мощного воздействия биологического фактора РМУ в первые годы профессиональной деятельности испытывают иммунный стресс, приводящий к заболеванию внутрибольничной инфекцией, в том числе туберкулезом. В структуре всех заболевших туберкулезом РМУ половину составляют сотрудники со стажем работы в медицинских учреждениях менее 5 лет. А так же выявлена обратно пропорциональная зависимость уровня заболеваемости медицинских работников от их возраста. У РМУ до 30 лет риск заболеть туберкулезом в 16 раз выше, чем в возрасте старше 70 лет [10,12,16]. Наибольшее количество заболевших туберкулезом среди РМУ регистрируется в самом работоспособном возрасте — от 25 до 54 лет, удельный вес которых составляет 70 % в структуре всех заболевших туберкулезом медицинских работников [12, 17].

Как правило, туберкулез признается профессиональным заболеванием только у персонала противотуберкулезных учреждений, в то время как число заболевших туберкулезом медицинских работников в целом существенно больше.

Так, в 2006 г. в Москве у 56 сотрудников медицинских учреждений был выявлен тубер-

кулез, однако профессиональными заболеваниями были признаны лишь четыре случая (все у работников противотуберкулезных учреждений). В 2008 г. это соотношение составило 68 и 5, в 2009 г. — 69 и 5 [10]. По-видимому, такое положение обусловлено сложностью установления связи возникшего заболевания с профессиональной деятельностью медицинских работников общей лечебно-профилактической сети, а также недостаточной выявляемостью туберкулеза.

Исходя из вышесказанного, изучение заболеваемости туберкулезом медицинских работников является актуальным и требует дальнейшего исследования с целью разработки мероприятий для ее уменьшения.

Цель: изучить ситуацию по заболеваемости туберкулезом медицинских работников в Белгородской области за 10 лет (2005–2014 годы).

Материалы и методы исследования. Нами проанализированы данные компьютерной программы «Контингенты ПТС» за 2005–2014 гг., входящей в территориальный программный комплекс мониторинга туберкулеза, разработанного ООО ЦМИТ «Логос - МИТ» совместно с НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова и адаптированного для Белгородской области, с последующей стандартной статистической обработкой данных.

Результаты исследования и их обсуждение. Мы изучили динамику показателя заболеваемости туберкулезом медицинских работников в Белгородской области (рис.1). За 2005–2014 годы было выявлено 126 случаев инфицирования медицинских работников и лиц, обслуживающих медицинские учреждения *M.tuberculosis*.

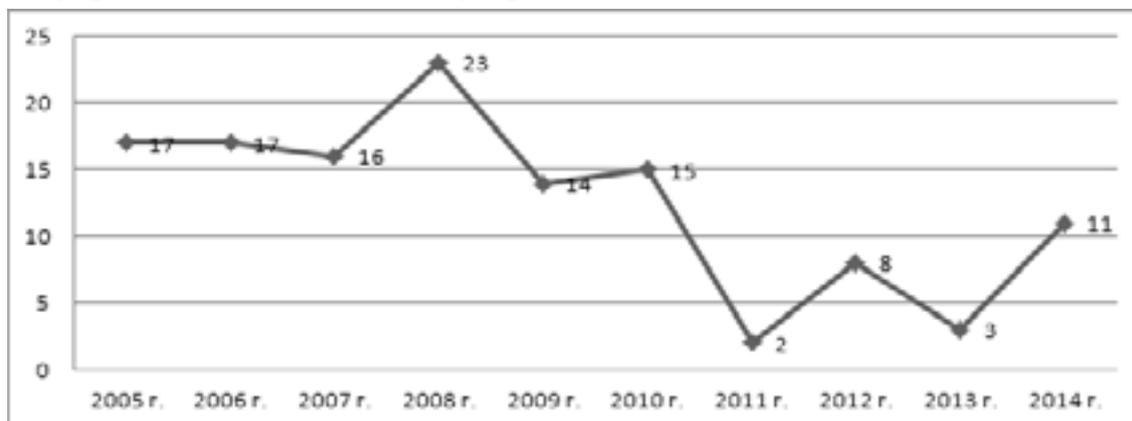


Рисунок 1. Динамика заболеваемости туберкулезом РМУ в Белгородской области по годам (абсолютные показатели)

Figure 1. Dynamics of tuberculosis in health workers in Belgorod Region by year (absolute figures)

В ходе нашего исследования установлено, что самые высокие показатели заболеваемости медицинских работников были зарегистрированы в 2005, 2006 и 2007 годах, достигая максимума в 2008 году — 23 случая, в 2011 году показатель заболеваемости туберкулезом снизился по сравнению с 2008 годом в 11,5 раза. Однако в 2012 году вновь отмечается рост, выявлено 8 случаев, а в 2014 году — 11 случаев заболевания туберкулезом медицинских

работников, что указывает на не стабильность в данной проблеме и необходимость решения дальнейших мер профилактики.

Нами была так же проанализирована заболеваемость сотрудников противотуберкулезных учреждений, общих лечебных учреждений и центральных районных больниц на фоне общей заболеваемости туберкулезом сотрудников медицинских учреждений за 10 последних лет (рис.2).

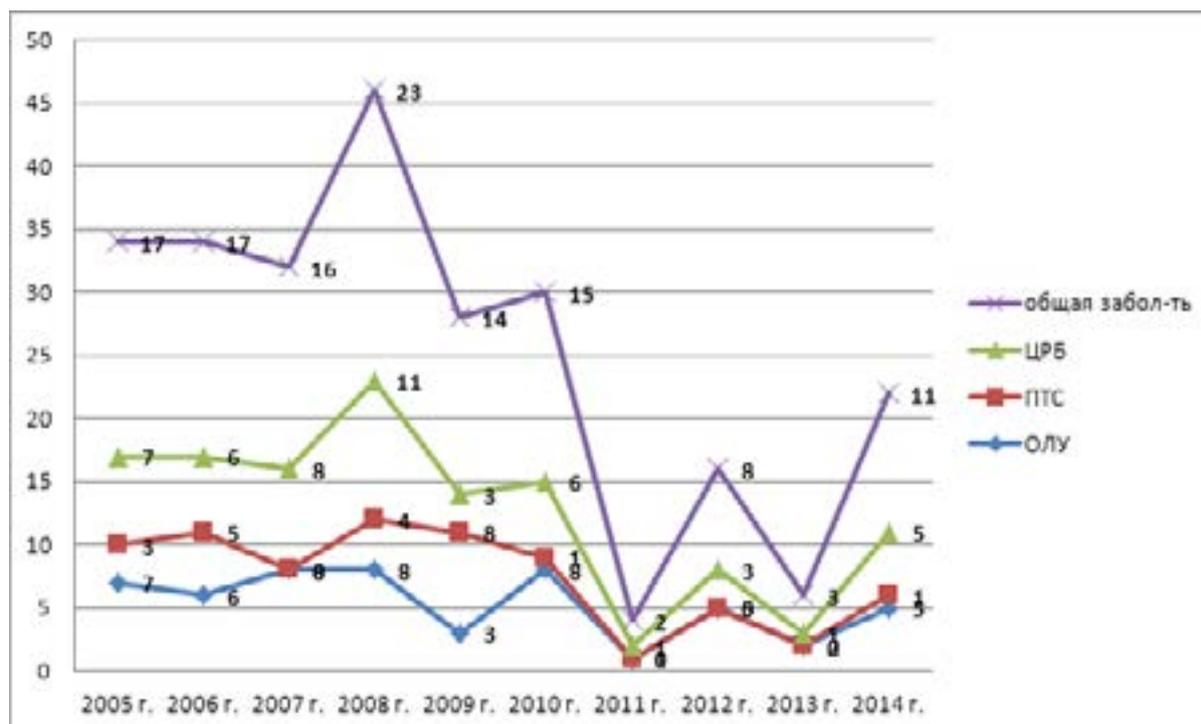


Рисунок 2. Заболеваемость сотрудников противотуберкулезных учреждений, общих лечебных учреждений и центральных районных больниц на фоне общей заболеваемости туберкулезом сотрудников мед. учреждений в период 2005-2014 гг. (абсолютные показания)

Figure 2. The incidence of TB facilities personnel, general hospitals and central district hospitals against the overall incidence of TB in employees of medical institutions in the period of 2005-2014 (absolute figures)

Видно, что общие показатели заболеваемости туберкулезом сотрудников медицинских учреждений прямо пропорциональны таковым по отдельным рассмотренным профилям лечебных учреждений, о чем говорят параллельные кривые увеличения и снижения заболеваемости в годичных промежутках. Необходимо отметить, что кривая заболеваемости сотрудников центральных районных больниц (ЦРБ) занимает наиболее высокую позицию по отношению к кривым заболеваемости сотрудников противотубер-

кулезных станций (ПТС) и общих лечебных учреждений (ОЛУ), заболеваемость в которых имеет наиболее низкие показатели по отношению к общей заболеваемости туберкулезом медицинскими работниками на территории Белгородской области в период за 2005-2014 гг.

В ходе анализа результатов полученных данных были сформированы 4 группы риска медицинских работников в соответствии с профессиональной принадлежностью (рис.3).



Рисунок 3. **Профессиональная структура медицинских работников, заболевших туберкулезом**

Figure 3. **Professional structure of health workers with tuberculosis**

Исходя из данных, представленных на Рис.2, в первую группу риска входят представители среднего медицинского персонала в количестве 55 человек, что соответственно составляет 43,65% от общего числа заболевших за рассматриваемый десятилетний период. В состав 2-ой группы риска вошли младшие медицинские работники (33 человека и 26,19% соответственно), 3 группа риска – обслуживающий персонал медицинские учреждения – 20 человек (15,87%), а на последнем месте находится группа с наименьшей долей риска среди представленных категорий – врачи – 14,29% (18 человек).

Высокую заболеваемость среднего медицинского персонала можно объяснить тем, что они большую часть рабочего времени проводят в непосредственном контакте с больным туберкулезом и с живой патогенной культурой. Росту заболеваемости способствует сниженный иммунный статус среднего медицинского персонала, что обусловлено длительным контактом с возбудителем туберкулеза.

Неукомплектованность кадрами в противотуберкулезных учреждениях ведет к повышению интенсивности и напряженности труда работающих сотрудников. Дефицит кадров обусловлен недостаточным притоком молодых

специалистов на должности среднего медицинского персонала.

Недостаточная обеспеченность дезинфекционными средствами (30–80% от должного), широкое использование неэффективных хлорсодержащих препаратов вместо более современных дезинфектантов (последние используются преимущественно для обработки инструментария) также вносят свой вклад в рост заболеваемости.

Высокая устойчивость возбудителя в окружающей среде: *M. tuberculosis* сохраняет жизнеспособность в пыли при комнатной температуре и рассеянном свете 65–85 дней; в темноте – до трех месяцев; при температуре +37 °С – 15–20 дней, а при температуре +6–8 °С в пыли – 10 мес. В капельной фазе аэрозоля возбудитель сохраняет жизнеспособность 4 ч независимо от величины относительной влажности. Вместе с тем при низкой влажности (20–30%) возбудитель гибнет быстрее, чем при средних и высоких показателях относительной влажности воздуха. Таким образом, риск инфицирования среднего медицинского персонала, ухаживающего за больными туберкулезом, чрезвычайно высок.

Также мы проанализировали распределение случаев заболевания туберкулезом среди РМУ по возрасту (рис. 4).

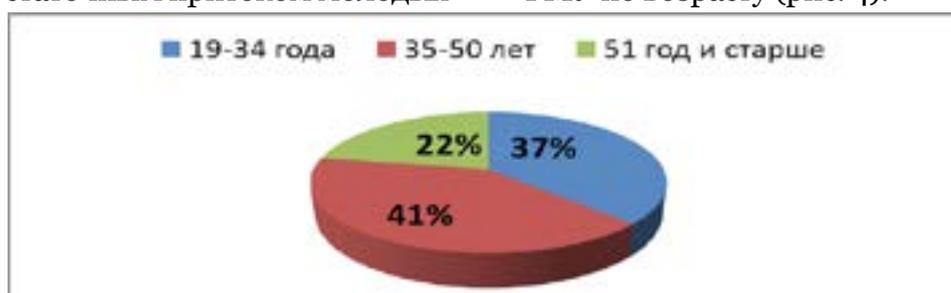


Рисунок 4. **Распределение случаев заболеваемости туберкулезом среди РМУ по возрасту**

Figure 4. **Distribution of tuberculosis cases among health workers by age**

Анализ данных заболеваемости туберкулезом медицинских работников на территории Белгородской области показал, что преобладающее большинство случаев приходится на возрастную группу от 35 до 50 лет, что составляет 41% от всех случаев, немного меньше составляет процент заболеваемости медицинских сотрудников в возрасте от 19 до 34 лет – 37%, а на последнем месте возрастная группа от 51 года – 22%. Из выше перечисленного можно сделать вывод, что есть прямая связь между трудоспособным возраст-

том и риском получения рассматриваемой патологии, т.к. преобладающая доля медицинских работников находится в возрастной категории от 19 до 50 лет, что составляет 78% случаев заболеваемости от всех рассмотренных за 10-летний период

В структуре заболеваемости РМУ туберкулезом по Белгородской области преобладают – женщины 75% и лица мужского пола соответственно-25% (рис.5). Это связано с тем, что женский состав медицинских работников составляет 77,0–80,0 %.

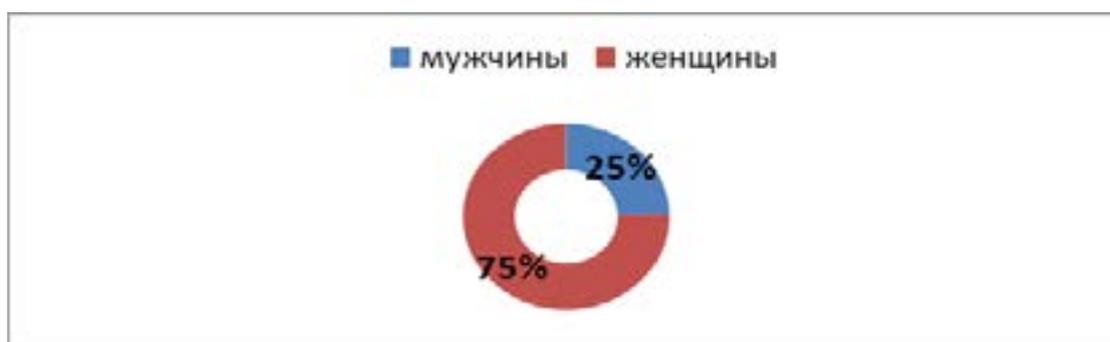


Рисунок 5. Структура заболеваемости туберкулезом РМУ по полу
Figure 5. The structure of tuberculosis cases in health workers by sex

Выводы:

1. Несмотря на снижение числа заболевших туберкулезом РМУ по Белгородской области с 2005 по 2014 гг., данную ситуацию нельзя назвать благополучной. За последние годы (2012-2014) вновь наблюдается рост РМУ, заболевших туберкулезом.

2. Выявлено, что заболеваемость сотрудников ЦРБ выше, чем заболеваемость сотрудников ОЛУ и ПТС, что говорит о недостаточности оказываемого надзора за осуществлением мер профилактики заражения сотрудников туберкулезом в районных больницах, по сравнению с городскими.

3. В профессиональной структуре РМУ туберкулез среди среднего медицинского персонала был выявлен 43,65% случаев, младших медицинских работников - 26,19%, персонала обслуживающего медицинские учреждения – 15,87%, врачей – 14,29%.

4. Среди РМУ чаще туберкулезом болели женщины – 75 % в возрасте 19–50 лет, реже мужчины – 25 %.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения комплекса мероприятий по профилактике заболевания туберкулезом у РМУ по Белгородской области.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Альварес, Фигероа М. В., Леви Д. Т. Этиологическая диагностика заболеваний, вызываемых микобактериями // Инфекционные болезни. 2014. № 2. С. 95-99. - Библиогр.: с. 99.
2. Берхеев И. М. Медико-статистические закономерности профессиональной заболеваемости, пути оптимизации профпатологической помощи (по материалам Республики Татарстан): автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. М. Берхеев. Казань, 2004. 22 с.
3. Валиев Р. Ш., Идиятуллина Г. А. Туберкулез у работников медицинских учреждений // Пульмонология. 2003. № 2. С. 35-38.
4. Васюкова Г. Ф. Клинические особенности профессиональных заболеваний внутренних органов у медицинских работников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / . Самара, 2005. 24 с.
5. Добровольская Е. В. Глазкова И. В., Алиева Н. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Удмуртской Республике за 2011 год / Современные проблемы туберкулеза в Удмуртии // Сб. научных статей. Ижевск, 2012. С. 3-8.
6. Заболеваемость туберкулезом в мире, Европейском регионе ВОЗ и в РФ. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в РФ. М.,: 2010. С. 54-60. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2011>. (дата обращения: 13.11.2015)
7. Землянский О.А. Башкирев А.А., Тюрина Е.Б. Эпидемиологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на территории Белгородской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. № 1. С. 25-27. - Библиогр.: с. 27.
8. Ильина Т.Я., Жингарев А.А., Сидоренко О.А. Особенности бактериовыделения и чувствительности микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам у больных с рецидивами туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2008. № 5. С. 20-23.
9. Косарев В. В., Лотков В. С., Бабанов С. А. Профессиональные болезни. - М.: Эксмо, 2009. С. 352.
10. Корецкая Н. М., Большакова И. А. Особенности впервые выявленного туберкулеза у медицинских работников Красноярского края // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2008. № 1. С. 24-27.
11. Мишин, В. Ю. Туберкулинодиагностика - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 136 с. - (Б-ка врача-специалиста. Пульмонология). - Библиогр.: с. 106
12. Примаков А. А., Плотникова Л. М. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников и меры их социальной защиты // Проблемы туберкулеза. 1992. № 11. С. 24-26.
13. Профессиональные болезни: руководство для врачей / Под ред. Н. Ф. Измерова. М.: Медицина, 1996. Т. 1, 2.
14. Руднева С. Н. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников // Материалы XI национального конгресса по болезням органов дыхания. - М., 2001. С. 32.
15. Стерликов, С.А. Попов С.А., Сабгайда Т.П. Роль микробиологического обследования в программе борьбы с туберкулезом легких в России // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. № 2. С. 30-34.
16. Туберкулез у сотрудников противотуберкулезных диспансеров Омска / Под ред. А. В. Лысов // Материалы 14-го национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2004. С. 404.
17. Храпунова И. А., Ковалева Е. П. Проблема защиты медицинского персонала от ВБИ // Гл. мед.сестра. 2002. № 8. С. 51-55.
18. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 года // Туберкулез и болезни лёгких. 2010. № 5. С. 14-21.

REFERENCES:

1. Alvarez, Figueroa M.V. Etiological Diagnosis of Diseases Caused by Mycobacteria / M.V. Alvarez Figueroa, D.T. Levi // Infectious Diseases. 2014. № 2. Pp. 95-99.
2. Berheev I.M. Medical and Statistical Regularities of Occupational Diseases, Ways to Optimize Occupational Pathology Services (based on materials of the Republic of Tatarstan): Abstract. of PhD Thesis. Science. Kazan, 2004. P. 22.
3. Valiev R.Sh., Idiyatullin G.A. Tuberculosis in Health Care Workers // Pulmonology. 2003. № 2. Pp. 35-38.
4. Vasjukova G.F. Clinical Features of Occupational Diseases of the Internal Organs in Health Care Workers: Abstract. of PhD Thesis. Science / G.F. Vasjukova. - Samara, 2005. 24 p.
5. Dobrovol'skaya E.V., Glazkov I.V., Aliev N.A. Epidemiological Situation of Tuberculosis in the Udmurt Republic in 2011 // Modern Problems of Tuberculosis in Udmurtia // Coll. scientific articles. Izhevsk, 2012. Pp. 3-8.
6. Comparison of the Incidence of Tuberculosis in the World, the WHO European Region and the Russian Federation. Analytical review of the statistical indicators for TB used in RF. M., 2010. P. 54-60. URL: [http:// www.demoscope.ru/weekly/2011](http://www.demoscope.ru/weekly/2011). (date of access: November 13, 2015)
7. Zemlyansky O.A., Bashkirov A., Turin E.B. Epidemiological Features of Pulmonary Tuberculosis with Multidrug-resistant Pathogen in Belgorod Region // Epidemiology and Infectious Diseases. Topical issues. 2014. № 1. Pp. 25-27.
8. Ilyina T.A., Zhigarev A.A., Sidorenko O.A. Features of Bacteria Mycobacterium Tuberculosis and Sensitivity to Chemotherapy Drugs in Patients with Recurrent Pulmonary Tuberculosis // Problems of Tuberculosis and Lung Disease. 2008. № 5. Pp. 20-23.
9. Kosarev V. Lotkov V.S., Babanov S.A. Occupational Diseases. M.: Eksmo, 2009. - P. 352.
10. Koretskaya N.M., Bolshakov I.A. Features of Newly Diagnosed Tuberculosis among Health Care Workers of Krasnoyarsk Region // Problems of Tuberculosis and Lung Disease. 2008. № 1. Pp 24-27.
11. Mishin V.Y. Tuberculin. M.: GEOTAR Media, 2013. 136 p.
12. Primak A.A., Plotnikov L.M. Tuberculosis Incidence of Health Workers and their Social Protection Measures // Problems of Tuberculosis. 1992. № 11. Pp. 24-26.
13. Occupational disease: A Guide for Physicians / Ed. N.F. Izmerova. M.: Medicine. 1996. Volume 1, 2.
14. Rudnev S.N. Incidence of TB in Health Workers // Proceedings of the XI National Congress on Respiratory Diseases. M., 2001. P. 32.
15. Sterlikov S.A., Popov S.A., Sabgayda T.P. The Role of Microbiological Research Program Against Pulmonary Tuberculosis in Russia / S.A. Sterlikov, // Health of the Russian Federation. 2014. № 2. Pp. 30-34.
16. Tuberculosis in the Employees of TB Dispensaries in Omsk / A.B. Vlasov [et al.] // Proceedings of the 14th National Congress on Respiratory Diseases. M., 2004. P. 404.
17. Khrapunov I.A., Kovalev E.P. The Protection of Medical Staff from HAI // Ch. nurse. 2002. № 8. Pp. 51-55.
18. Shilov M.V. Epidemic Situation of Tuberculosis in the Russian Federation in Early 2009 // Tuberculosis and Lung Diseases. 2010. № 5. Pp. 14-21.

УДК 613.6.01 614.23

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-64-72

*Камышникова Л.А.,
Макарян Б.С.*

**СОБЛЮДЕНИЕ ПРИНЦИПОВ
ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ,
В ФОКУСЕ - СТУДЕНТЫ
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА**

Камышникова Людмила Александровна,
*к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии
Медицинского института,*

НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Макарян Борис Сангвелович,
*студент стоматологического факультета Медицинского института,
НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: makpet_93@mail.ru*

Аннотация

В статье приведены данные анализа соблюдения здорового образа жизни (ЗОЖ) студентами Медицинского института и позиция, в зависимости от гендерных особенностей и специализации. Исследование показало, что особенностью гендерных тенденций являются большой удельный вес девушек с недостаточным уровнем двигательной активности (29%), у юношей - наличие вредных привычек. Следует отметить, что, несмотря на довольно высокую распространенность вредных привычек среди студентов, около 55% из них пытаются бороться с ними. Образ жизни студентов независимо от пола характеризуется наличием психоэмоционального стресса. Студенты обладают обширными знаниями о ЗОЖ, однако не достаточно используют их в повседневной жизни.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, студенты-медики.

UDC 613.6.01 614.23

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-64-72

*Kamyshnikova L.A.,
Makaryan B.S.*

**COMPLIANCE WITH
THE PRINCIPLES OF A HEALTHY
LIFESTYLE. THE FOCUS
IS ON MEDICAL STUDENTS**

Kamyshnikova Lyudmila Aleksandrovna, *PhD in Medicine, Senior Lecturer*

Department of Faculty Therapy, The Institute of Medicine

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Makaryan Boris Sangvelovich, *Student, the Faculty of Dentistry*

The Institute of Medicine

Belgorod State National Research University

85 Pobeda St., Belgorod, 308025, Russia

e-mail: makpet_93@mail.ru

АБСТРАКТ

The article discusses the data analysis of compliance of medical students with a healthy lifestyle (HLS) and the position, depending on gender and specialization. The study revealed that the gender factor is characterized by a great proportion of young women with low levels of motor activity (29%), and young men with bad habits. It should be noted that despite the relatively high prevalence of harmful habits among students, about 55% of them are trying to give them up. The students' lifestyle regardless of gender is characterized by psychoemotional stress. Students have extensive knowledge of healthy lifestyle, but not enough to use it in everyday life.

Keywords: healthy lifestyle; medical students.

Введение. Проблема здоровья и здорового образа жизни (ЗОЖ) была всегда актуальной, особенно среди молодежи, так как они, несмотря на свой юный возраст, попадают под пагубное влияние социума, друзей, коллег и тем самым, разрушают себя. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, здоровье человека относится как к медико-биологической, так и к социальной категории, определяемой природой и характером общественного строя [6].

Исходя из этого, одной из важнейших задач сфер образования и здравоохранения, является охрана здоровья студентов. С этой целью каждый год во всем мире разрабатываются эффективные системы формирования здорового образа жизни и сохранения трудового потенциала молодого населения. В студенческие годы утрачиваются стабильные социальные и психологические ориентиры, меняются ценности жизни, представления об идеалах и нормах [8]. Проблемы современности ведут к возникновению противоречий между представлениями о здоровье и его месте в системе жизненных ценностей [9]. Данные явления повышают личностную ответственность по отношению к своему здоровью и здоровому образу жизни, а также к воздействию окружающих факторов на развитие и самосохранение [2]. Изучая особенности развития большинства заболеваний, первичная профилактика и предупреждение рецидивов актуальна и своевременна уже в молодом возрасте. Большинство расстройств и патологий напрямую зависят от характеристик здорового образа жизни. При возникновении заболеваний в целях лечебных мероприятий именно их подвергают коррекции [3]. Следовательно, придерживаясь принципов здорового образа жизни и корректируя его характеристики, можно предупредить развитие большинства заболеваний. Изучения, направленные на определения места здоровья в системе жизненных ценностей молодежи, анализа образа жизни молодежи, комплексные понятия здоровье и здоровый образ жизни являются не только актуальными, но и необходимыми [1, 2].

Особый интерес представляет охрана здоровья и трудового потенциала студентов медицинских вузов, учитывая дальнейшую

профессиональную деятельность. Ведь освоение принципов здорового образа жизни актуально не только для них, но и для будущих пациентов [2, 3, 7].

Цель исследования: проанализировать позицию студентов Медицинского института по соблюдению принципов здорового образа жизни в зависимости от гендерных особенностей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 114 студентов, обучающихся на разных факультетах Медицинского института НИУ «БелГУ». Все участники были разделены на 2 группы в зависимости от факультета, на котором они обучаются. Первую группу составили студенты факультета лечебного дела и педиатрии – 68 человек, вторую – студенты стоматологического факультета – 46 человек. Также учитывалась гендерная принадлежность участников, так группы были разделены на две подгруппы: 38 девушек и 30 юношей факультета лечебного дела и педиатрии; 24 девушки и 22 юноша стоматологического факультета. Критериями для отбора участников были возраст от 20 до 23 лет [2].

Методом анонимного анкетирования у участников оценивали мнения: о понятии «здоровый образ жизни» и его значимость в системе ценностей; об оценке своего здоровья; о стрессовых ситуациях и их причинах; о том, что в них побуждает поддерживать физическую форму и об актуальных проблемах современной молодежи. Также опрос включал в себя вопросы о приверженности к здоровому рациону и режиму питания, сна, оценивалась средняя двигательная активность в день и спортивное воспитание студентов. Уточнялся наследственный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, учитывались знания показателей своего артериального давления и уровня холестерина в крови, а также наличие вредных привычек [2].

Для сравнения групп использовались критерии t Стьюдента и Манна-Уитни-Вилкоксона. Программой выбора статистической обработки данных стала STATISTICA 6.0. В исследовании приведены средние арифметические значения с учетом ошибок, а критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования.

По данным анкетирования все участники считают, что выражение «Здоровый образ жизни» означает отказ от вредных привычек и соблюдения режима и рациона питания. На остальные же пункты вопроса мнения студентов отличались: 95% всех представительниц женского пола считают необходимым занятие спортом, поддержание оптимальной физической формы, а юноши отметили этот пункт в 91% случаев; ответ - соблюдение режима дня, отметили 64% девушек и 88% юношей; 86,8% студенток лечебного дела и 97,5% стоматологии считают правильным пункт – соблюдение правил гигиены, этот же пункт выбрали 93% представителей мужского пола лечебного дела и 86,3% стоматологии; пункт – активная жизненная позиция в 66,7% и 68,2% отметили юноши лечебного дела и стоматологии соответственно, тогда как девушки дали такой ответ в 44,7% и 37,5% соответственно; мнения о пункте - отсутствие беспорядочной половой жизни, различались как среди факультетов, так и по гендерной принадлежности, отметили этот пункт 50% студенток лечебного дела и 29% стоматологии, 83,3% юношей лечебного дела и 72,3% студентов стоматологического факультета. Таким образом, выявлено, что студенты мужской пола имеют более обширное представление о здоровом образе жизни.

При анализе ответов на вопрос, считают ли студенты необходимым придерживаться принципов здорового образа жизни: 23,7% участниц лечебного дела и 41,7% стоматологии ответили, что это важно, но не главное в жизни. Такого же мнения были юноши в 26,7% у факультета лечебного дела и в 31,8% у стоматологов. Таким образом, выявлено недостаточная приверженность к соблюдению ЗОЖ студентами медицинского института.

Сравнительный анализ между мнением о своем здоровье и вопросами, направленными на выяснение состояния здоровья, а именно: как часто болеют за год, был ли им поставлен диагноз хронического течения болезни, как часто принимают лекарственные средства, имеются ли какие-нибудь заболевания, наследственная предрасположенность и т.д., показал, что более 90% студентов медиков правильно расценивали свое здоровье. Так,

60,5% студенток факультета лечебного дела и 54,2% стоматологии считали, что у них хорошее состояние здоровья, 31,6% и 41,7% соответственно факультетам удовлетворительно, а остальные расценивали как слабое. Опрошенные студенты медицинского института оценили свое здоровье как удовлетворительное в 40% с каждого факультета, остальные оценивали состояние здоровья как хорошее. Таким образом, можно сделать вывод о рациональной оценке своего здоровья студентами и более половины студентов независимо от пола и факультета, расценивают свое здоровье, как хорошее.

Несмотря на то, что все участники отметили, что правильный рацион и режим питания отражает понятие «Здоровый образ жизни», изучение частоты употребления продуктов питания и приверженности вкусовых предпочтений студентов установило, что более 60% исследуемых питались не рационально. По мнению 23% респондентов мужского пола и 11,3% женского они питаются правильно. Ответ «не всегда придерживаюсь рационального питания» дали 60,5% студенток лечебного дела и 54,2% стоматологии. Такой же ответ дали 63,3% респондентов мужского пола факультета лечебного дела и 72,3% - стоматологии. 41,7% девушек и 22,7% юношей стоматологов, 31,6% представительниц и 20% представителей лечебного дела дали ответ «питаюсь не правильно». При изучении частоты употребления продуктов питания и приверженности вкусовых предпочтений студентов, оказалось, что более 60% исследуемых питались «не правильно» – не рационально.

Вредных привычки являются одним из ведущих факторов возникновения и усугубления многих заболеваний. Такого же мнения были все студенты, участвующие в исследовании. Несмотря на это, было выявлено, что более 80% студентов института употребляют алкогольные напитки, 30,7% - курят, при этом ответ «курили, но бросили» дали 18% девушек и 21% юношей. Следует отметить, что, несмотря на довольно высокую распространенность вредных привычек среди студентов, около 55% из них пытаются бороться с ними. Учитывая эти данные, отмечается недостаточная эффективность про-

паганды здорового образа жизни средствами массовой информации, преподавателями образовательных учреждений, сферой здравоохранения.

Изучая наследственную предрасположенность студентов к заболеваниям сердечно-сосудистой системы выяснилось, что 30,7% респондентов имеют наследственную предрасположенность, при чем 10,5% из них уже отмечают боли в области груди. Все опрашиваемые студенты независимо от пола и факультета не знали свой уровень холестерина в сыворотке крови. Сочетание двух и более кардиоваскулярных факторов риска выявлено в 33,5% случаев, наличие одного фактора риска у подавляющего большинства студентов, что свидетельствует о необходимости мер первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте.

Исследуя двигательную активность студентов, выявлено, что регулярное занятие спортом входит в режим дня у 29% предста-

вительниц факультета лечебного дела и 25% стоматологического. 20% и 36,4% студентов факультета лечебного дела и стоматологического соответственно, регулярно занимаются спортом. При этом, большая часть студентов не регулярно занимается спортом: 41% респондентов факультета лечебного дела, 50% девушек и 41% юношей стоматологов. Оставшиеся студентки института: 40% представителей мужского пола лечебного дела и 22,7% стоматологического не занимаются спортом вообще. В анкетировании было предложено оценить свою среднюю двигательную активность в день. Недостаточная двигательная активность - ходьба менее 2,9 км в сутки, выявлена у 29% студенток лечебного дела и у 12% студенток стоматологов, а среди юношей в 10%.

Дополнением к изучению двигательной активности стал опрос о причинах, которые побуждают студентов поддерживать свое физическое состояние (таблица 1).

Таблица 1

Причины, побуждающие студентов медицинского института поддерживать свое физическое состояние

Table 1

The reasons prompting medical students to keep up fit

Причины	Лечебное дело и педиатрия		Стоматология	
	Женский пол (%)	Мужской пол (%)	Женский пол (%)	Мужской пол (%)
Уверенно чувствовать себя среди других людей, больше нравиться им	23,7	63,3	16,7	59
Получать удовольствие от двигательной деятельности, чувствовать высокий мышечный тонус	42	46,7	66,7	54,5
Стремление достигнуть высоких спортивных результатов	10,5	30	12,5	31,8
Возможности физической культуры как средства поддержания здоровья	31,6	40	45,8	22,7
Поддержание «внешних» форм	68,4	66,7	54,2	72,7

Анализируя ответы респондентов, выявлено, что основными причинами, побуждающими заниматься спортом, являются поддержание внешнего вида участников, а именно улучшение

пропорций телосложения и красивая фигура. По сравнению с женской половиной, мужчины расценивают крепкую физическую форму, как способ уверенно чувствовать себя в обществе.

Стрессы и стрессовые ситуации являются неотъемлемой частью обучения в медицинском институте. Этому свидетельствует данные опроса о том, как часто студенты подвергаются стрессу и возможные причины, вызывающие у них данное явление. 63% участников анкетирования отметили, что часто подвергаются стрессу, только 22,5% студенток считают, что не подвергаются стрессу, остальные участники опроса считают, что переносят стрессы время от времени. Проблемы с учебой, напряженный режим учебного труда, являются основной причиной стресса у 71% студенток факультета лечебного дела и у 62,5% - факультета стоматологии. Проблемы в семье занимают второе место среди причин, вызывающих стресс у анкетированных. Так, эту причину отметили 68,4% и 45,8% студенток лечебного дела и стоматологии соответственно, и 56,7% и 31,8% юношей соответственно. Финансовые трудности испытывают 42% девушек лечебного дела, 25% стоматологического факультета, 33,3% и 22,7% юношей соответственно факультетам. 34,2% и 29% представительниц женского пола факультетов лечебного дела и стомато-

логии соответственно отмечали одиночество, как частую причину стресса. Такого же мнения были 13,3% и 18% юношей факультетов. Выявлено, что проблемы в коллективе беспокоит 31,6% студенток лечебного дела и 12,5% стоматологии, Эту же причину указали 13,3% участников мужского пола лечебного дела и 20,8 стоматологического факультета. Кроме предложенных причин 31,6% анкетированных ответили, что частой причиной, вызывающей стресс является вождение автомобиля. Анализируя данные вопросы отмечено, что основной причиной, вызывающий стресс являются проблемы с учебой, а потом проблемы в семье, причем цифры достоверно выше у лиц женского пола. Все это является риском возникновения астенических состояний у студентов.

Наиболее актуальными проблемами психологического и эмоционального здоровья молодежи, по мнению студенток, являются: депрессия и замкнутость, проблемы общения в семье и с ровесниками – 64,5%, для студентов депрессия – 67,3% и развязность – 77% (табл. 2).

Таблица 2

Актуальные проблемы психологического и эмоционального здоровья молодежи

Table 2

The current challenges of psychological and emotional health faced by young people

Варианты ответов	Лечебное дело и педиатрия		Стоматология	
	Женский пол(%)	Мужской пол(%)	Женский пол(%)	Мужской пол(%)
Депрессия	81,6	36,7	87,5	50
Сужение способностей проявления эмоций	23,7	20	16,7	31,8
Замкнутость	71	16,7	62,5	18
Неадекватная оценка ситуации	68,4	40	25	27,3
Проблемы общения в семье и с ровесниками	84,5	63,3	58,3	31,8
Развязность	57,9	63,3	45,8	77,3
Склонность к насилию	21	36,7	29,1	31,8
Замедленное интеллектуальное развитие	63,2	43,3	45,8	18
Самостоятельность	13	-	8,3	9
Склонность к суициду	71	33,3	50	45,5

Изучая данные по этому вопросу, выявлено, что представительницы женского пола более широко расценивают причины развития нездоровых общественных отношений.

Физическое развитие является прямым показателем здоровья. По результатам исследования выявлено, что гармоничным оно является у 64,5% лиц женского пола и у 61% лиц мужского пола, у остальных студентов дисгармоничным. Средняя масса тела исследуемых составляла в среднем 61,4 кг (49 - 74кг), средний рост - 171 см (159 - 188 см).

Таким образом, выявлено, что знания студентов о здоровом образе жизни свидетельствуют о недостаточной упорядоченности и взаимосвязи. Студенты определенно обладают знаниями о ЗОЖ, но не достаточно используют их в своей повседневной жизни. Образ жизни студентов нельзя назвать

здоровым. Как показывают проведенные исследования, образ жизни студентов характеризуется высокой распространенностью негативных стереотипов поведения и низкой физической активностью. Особенно сильно гендерных тенденций являлись большой удельный вес девушек с недостаточным уровнем двигательной активности (29%), у юношей - наличие вредных привычек (более 80% студентов института употребляют алкогольные напитки, 30,7% курят). Следует отметить, что, несмотря на довольно высокую распространенность вредных привычек среди студентов, около 55% из них пытаются бороться с ними. Образ жизни студентов независимо от пола характеризуется наличием психоэмоционального стресса. Выявлена слабая приверженность к принципам здорового образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Баклыкова А.В., Новокрещенова И.Г. Образ жизни студентов-медиков как фактор формирования здоровья // Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2011. 35: 51-57.
2. Камышникова Л.А., Макарян Б.С. Оценка соблюдения принципов здорового образа жизни в молодом возрасте и оценка риска кардиоваскулярной патологии на примере студентов Медицинского института // Научный результат. 2015. №2: 62-68.
3. Радченко О.Р., Уразманов А.Р., Мусин Н.М. О подготовке медицинских кадров по программам профилактики неинфекционных заболеваний и формирования основ здорового образа жизни // Фундаментальные исследования. 2014. 10: 1786-1789.
4. Ушакова И.А., Мандриков В.Б., Замятина Н.В. Мотивации к занятиям физической культурой российских и зарубежных студентов-медиков // Вестник ВолГМУ. 2011. 1(37): 28-30.
5. Шагина И. Р. Медико-социальный анализ влияния учебного процесса на состояние здоровья студентов медицинского вуза (по материалам Астраханской области): автореф. дис. ... канд. соц. наук. –Астрахань. 2010. 23 с.
6. Jopkiewicz A., Suliga E. Biomedical foundations of development and education // Radom-Kielce, WNITE-PIB Press. 2008. 200 p.
7. Lisicki T. Students of the first year of medical schools to the requirements of a healthy lifestyle // Gdańsk, AWFIS Press. 2006. 160 p.
8. Mannapur B, Dorle AS, Hiremath LD, Ghattargi CH, et al.: A study of psychological stress in undergraduate medical students at S. N. Medical college, Bagalkot, Karnataka // J clini Diag research 2010. 4 (4): 2869-2874.
9. Tempiski P., Bellodi P.L., Paro H.B., Enns S.C., Martins M.A., Schraiber L.B. What do medical students think about their quality of life? A qualitative study // BMC Medical Education. 2012. Vol. 12. № 1: 106.

REFERENCES:

1. Baklykova A.V., Novokreshhenova I.G. The Lifestyle of Medical Students as a Factor of Health Development // Sborniki konferencij NIC Sociosfera. 2011. 35: 51-57.
2. Kamyshnikova L.A., Makaryan B.S. Assessment of Compliance with the Principles of a Healthy lifestyle at a Young Age and Cardiovascular Risk Assessment on the Example of Students of the Institute of Medicine // Research results. 2015. №2: 62-68.
3. Radchenko O.R., Urazmanov A.R., Musin N.M. About the Medical Training Program on Prevention of Noncommunicable Diseases and the Formation of Healthy Life-style // Fundamental'nye issledovaniya. 2014, 10: 1786-1789.
4. Ushakova I.A., Mandrikov V.B., Zamyatin N.V. The Motivation for Physical Training of Russian and Foreign Medical Students // Herald VolgGMU. 2011. 1 (37): 28-30.
5. Shagina I.R. Medical and Social Analysis of the Impact of the Educational Process on the Health of Medical Students (on materials of Astrakhan Region): Avtoref. dis. ... kand. soc. nauk. Astrahan', 2010.
6. Jopkiewicz A., Suliga E. Biomedical foundations of development and education // Radom-Kielce, WNITE-PIB Press. 2008, 200 p.
7. Lisicki T. Students of the first year of medical schools to the requirements of a healthy lifestyle // Gdańsk, AWFIS Press. 2006, 160 p.
8. Mannapur B, Dorle AS, Hiremath LD, Ghattargi CH, et al.: A study of psychological stress in undergraduate medical students at S. N. Medical college, Bagalkot, Karnataka // J clini Diag research 2010; 4 (4): 2869-2874.
9. Tempiski P., Bellodi P.L., Paro H.B., Enns S.C., Martins M.A., Schraiber L.B. What do medical students think about their quality of life? A qualitative study // BMC Medical Education. 2012; Vol. 12. № 1: 106.

УДК 577.17

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79

*Рудых Н.А.,
Сиротина С.С.*

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
СООТНОШЕНИЯ РУССКИХ
И УКРАИНСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ
БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Рудых Наталья Александровна, кандидат биологических наук,
доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института,
НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: rudyh@bsu.edu.ru

Сиротина Светлана Сергеевна, кандидат биологических наук,
старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского
института,
НИУ «БелГУ» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия
e-mail: sirotina@bsu.edu.ru

Аннотация

В данной статье представлены результаты исследования генетических взаимоотношений между коренным русским и украинским населением Белгородской области по данным о частотах 50 аллелей 8 локусов аутосомных ДНК маркеров. В анализ были включены четыре района Белгородской области: Прохоровский и Красненский районы (коренные русские); Грайворонский и Красногвардейский районы (коренные украинцы). С использованием кластерного анализа, многомерного шкалирования установлено, что наиболее близкими являются Прохоровский и Красненский районы, представленные выборками русских жителей. Красногвардейский и Грайворонский районы (коренное украинское население) достаточно генетически далеки как друг от друга, так и от двух вышерассмотренных популяций с русским населением.

Ключевые слова: аутосомный ДНК-полиморфизм, генофонд населения, факторный анализ, кластерный анализ, генетические расстояния.

UDC 577.17

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79

*Rudyh N.A.,
Sirotnina S.S.*

**GENETIC INTERRELATIONS
OF RUSSIAN AND UKRAINIAN
POPULATIONS OF BELGOROD
REGION**

Rudyh Natal'ya Aleksandrovna, *PhD, Associate Professor,
Department of Biomedical Sciences, The Institute of Medicine
Belgorod State National Research University
85 Pobeda St., Belgorod, 308025, Russia
e-mail: rudyh@bsu.edu.ru*

Sirotnina Svetlana Sergeevna, *PhD, Associate Professor,
Department of Biomedical Sciences, The Institute of Medicine
Belgorod State National Research University
85 Pobeda St., Belgorod, 308025, Russia
e-mail: sirotnina@bsu.edu.ru*

АBSTRAKT

This article presents the results of the study of genetic relationship between the indigenous Russian and Ukrainian population of Belgorod Region according to the allele frequencies of 50 autosomal loci of 8 DNA markers. The analysis covered four districts of Belgorod Region: Prokhorovsky and Krasnensky areas (indigenous Russian); Graivoronsky and Krasnogvardeyskiy areas (indigenous Ukrainians). The cluster analysis and multidimensional scaling has revealed that the closest are Prokhorovsky and Krasnensky Districts represented by samples of Russian inhabitants. Krasnogvardeyskiy and Graivoronsky areas (indigenous Ukrainian population) are genetically quite distant from each other and from the two populations considered above with the Russian population.

Keywords: autosomal DNA polymorphisms; gene pool of population; factor analysis; cluster analysis; genetic distance.

Введение

Исследования, связанные с анализом происхождения и эволюционной истории популяций человека, в настоящее время являются наиболее актуальными в популяционной генетике. Данные о структуре генофондов современных популяций могут отражать основные микроэволюционные процессы в историческом прошлом этих популяций [1]. Для решения этих вопросов используются разные маркеры (иммуно-биохимические [6], физиологические, квазигенетические [8], ДНК маркеры [7]). Наиболее широкое применение в популяционно-генетических исследованиях в настоящее время получили ДНК маркеры. Изучение населения Белгородской области является особо актуальным, так как, во-первых, территория современной Белгородской области представляет южные районы исконного ареала русского народа, а сам город Белгород с окружающими его поселениями был основан в XVI в. в составе оборонительной черты у южной границы Руси [2,3,5]. Во-вторых, популяция Белгородской области, территориально расположенная на стыке России и Украины, в XVI-XVII вв. формировалась под значимым влиянием как русского, так и украинского этносов [3,9].

Материалы и методы

В качестве объектов исследования были выбраны Прохоровский (146 человек), Красненский (152 человека), Грайворонский (42

человека) и Красногвардейский (42 человека) районы Белгородской области. Грайворонский и Красногвардейский районы - являются исторически сложившимися местами поселения и проживания украинцев. Два других района – Прохоровский и Красненский – представляют две русских популяции. Изучалось распределение 50 аллелей 8 аутосомных ДНК маркеров. Среди них два диаллельных локуса и шесть мультиаллельных. Диаллельные маркеры представлены инсерционно-делеционным полиморфизмом генов ACE (ангиотензин-превращающий фермент) и CCR5 (ген хемокинового рецептора). Мультиаллельные маркеры представлены VNTR-полиморфными участками генов eNOS (эндотелиальной синтазы окиси азота), DAT1 (переносчик дофамина), hSERT (серотониновый транспортер), D1S80, VNTR-PAH (фенилаланингидроксилаза) и ApoB (аполипопротеин B). Данные о частотах генов были представлены ранее [7]. Генетические расстояния между популяциями была рассчитаны с помощью программы DJ genetic (версия 0,03 beta), разработанной Ю.А. Серегиним и Е.В. Балановской в ГУ МГНЦ РАМН. При расчете расстояний использовали общепринятый в популяционно-генетических исследованиях метод сравнения популяций по частотам аллелей полиморфных маркеров по М. Nei [10].

Сначала вычисляли генетическое сходство I:

$$I = \frac{(2n-1) \sum_l \sum_u p_{lu1} p_{lu2}}{\sqrt{\sum_l (2n \sum_u p_{lu1}^2 - 1)} \sqrt{\sum_l (2n \sum_u p_{lu2}^2 - 1)}}$$

где p_{lu} - частоты аллеля u локуса l , индексы 1 и 2 относятся к первой и второй популяциям соответственно, введена поправка на непрерывность $(2n-1)$. Генетическое расстояние по М. Nei равно:

$$D = -\ln I [10].$$

Полученные матрицы генетических расстояний явились исходным материалом для проведения кластерного анализа и многомерного шкалирования.

Кластеризация осуществлялась посредством иерархической агломеративной процедуры, характеризующейся пошаговым объединением кластеров и постепенным их

укрупнением. Среди различных приемов, применяющихся для построения дендрограмм, нами были выбраны метод минимальной внутригрупповой дисперсии (алгоритм Уорда) и метод средней связи [4]. В работе приведены дендрограммы, соответствующие результатам, полученным и другими методами многомерного анализа: многомерного шкалирования и факторного анализа.

В качестве альтернативного кластерному анализу на основании матриц генетических расстояний был применен метод многомерного шкалирования. Целью данного метода являлось получение графика, который в про-

странстве небольшого числа измерений наглядно демонстрировал бы взаимное расположение изучаемых популяций в соответствии со значениями показателей их близости. В результате был построен график, на котором визуально наблюдаемые расстояния между точками, т.е. изученными популяциями, максимально сходны с реальными расстояниями, полученными по значениям признаков. В методике многомерного шкалирования применяется мера близости между эмпирическими и визуальными расстояниями, показывающая соответствие вторых первым [4]. В качестве оценочных ориентиров в этой связи нами были использованы показатель стресса (S_0) и коэффициент отчужденности или алиенации (K_0), значения которых будут тем меньше, чем лучше соответствие между визуальными и эмпирическими расстояниями. Успешным признавали шкалирование при финальной величине S_0 , не превышающей критического порога в 0,10 ($S_0 \leq 0,10$). Другим показателем, позволившим наглядно контролировать качество проведенного многомерного шкалирования, была кривая Шепарда. Она представляет собой график корреляционного поля, где на одной оси откладываются значения эмпирических расстояний, на другой – величины визуальных расстояний.

На основе корреляционной матрицы проводили факторный анализ по методу глав-

ных компонент. Для определения количества полученных значимых главных факторов применяли критерий Кайзера, который позволяет включать в рассмотрение главные факторы с собственными числами (дисперсиями) большими 1 и критерий отсеивания Кеттела, согласно которого включение главных компонент в рассмотрение завершается той из них, собственное число которой начинает прямолинейный пологий участок графика всех полученных собственных чисел [4]. Таким образом, число информативных новых переменных, которые подвергались дальнейшему анализу, уменьшалось до двух-трех. Для интерпретации главных факторов использовали собственные векторы, представленные в виде нагрузок - коэффициентов корреляции исходных признаков с главными факторами, таким образом получали матрицу факторного отображения. Для ее наглядного представления данные изображали в графическом виде. Результатом этого являлось расположение изученных популяций в 2-3 мерном пространстве выявленных значимых главных факторов.

Результаты и обсуждение

На основе матрицы генетических расстояний (таблица 1) был проведен кластерный анализ и построена дендрограмма (рисунк 1).

Таблица 1

**Матрица генетических расстояний между районами
Белгородской области**

Table 1

The matrix of genetic distances between areas of Belgorod Region

Популяции	Прохоровский район	Красненский район	Грайворонский район	Красногвардейский район
Прохоровский район	0.000	0.004	0.025	0.015
Красненский район	0.004	0.000	0.023	0.014
Грайворонский район	0.025	0.023	0.000	0.027
Красногвардейский район	0.015	0.014	0.027	0.000
Средние генетические расстояния	0.015	0.014	0.025	0.019

Примечание: построена по частотам 50 аллелей 8 аутомных ДНК локусов.

Анализ дендрограммы, построенной по методу Уорда, показывает, что в первую очередь объединяются популяции Прохоровского и Красненского районов ($d = 0.004$). Это можно объяснить тем, что изученное население

данных районов относится к одному этносу – русским. Украинские популяции Красногвардейского и Грайворонского районов генетически удалены как от вышеуказанного кластера, так и друг от друга.

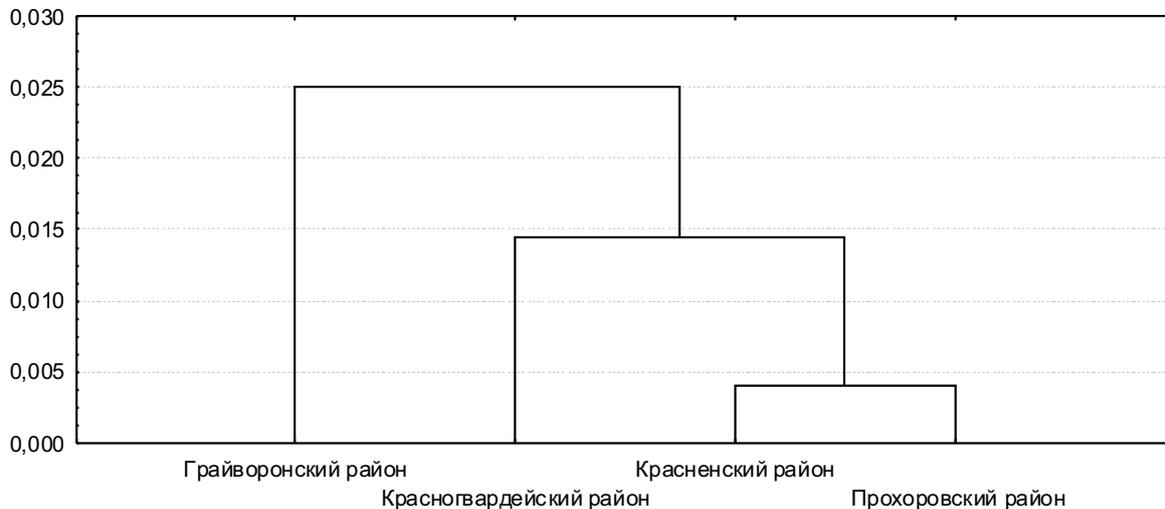


Рисунок 1. Дендрограмма генетических взаимоотношений районов Белгородской области с коренным русским и украинским населением (построена методом Уорда)

Figure 1. The dendrogram of genetic relationships of districts of Belgorod Region with the native Russian and Ukrainian population (built with Ward's method)

При проведении многомерного шкалирования получен график, представленный на рисунке 2. Коэффициент стресса данного графика равен $S_0 = 0$, кривая Шепарда удовлетворительная, что позволяет считать при-

емлемыми результаты многомерного шкалирования. Как и на дендрограмме, на данном графике видно, что наиболее близкими в двухмерном пространстве являются Прохоровский и Красненский районы.



Рисунок 2. График двухмерного шкалирования, отражающий расположение в пространстве районов Белгородской области с коренным русским и украинским населением

Figure 2. The graph of two-dimensional scaling, reflecting the location of districts in the space of Belgorod Region with the native Russian and Ukrainian population

При проведении факторного анализа по методу главных компонент выделено 2 значимых фактора. Их суммарный вклад в общую дисперсию признака составляет 74.21%, при этом вклад первого фактора равен 41.01%, второго – 33.20%. Графическое изображение расположения изученных популяций в пространстве двух главных факторов показано

на рисунке 3. Также как и при кластерном анализе и многомерном шкалировании, районные популяции Прохоровского и Красненского районов объединяются в один кластер, а Грайворонский и Красногвардейский районы удалены как от вышеуказанного кластера, так и друг от друга.



Рисунок 3. Расположение в пространстве двух главных факторов районов Белгородской области с коренным русским и украинским населением

Figure 3. Location in the space of two main factors of Belgorod Region with the native Russian and Ukrainian population

Таким образом, в результате анализа генетических соотношений районных популяций Белгородской области с коренным русским и украинским населением установлено, что наиболее близкими являются Прохоровский и Красненский районы, представленные выборками русских жителей. Красногвардейский и Грайворонский районы (коренное украинское население) достаточно генетически далеки как друг от друга, так и

от двух выше рассмотренных популяций с русским населением. Можно предположить, что одним из факторов установленной нами дифференциации рассматриваемых популяций является этническая принадлежность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 15-16-31003 «Изучение истории формирования населения Белгородской области».

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балановская, Е.В. Русский генофонд. Взгляд в прошлое. 2006.М., Луч: 415.
2. Григорьев Г.Н. География Белгородской области. 1996. Белгород, БелГУ: 144.
3. Гончаренко О. Между Крымом и Москвой. Четыре факта из истории Прохоровского района. 2003. Белгород, Комсомольская правда, 45.
4. Дерябин В.Е. Многомерные биометрические методы для антропологов. М.: ВИНИТИ, 2001: 105-265.
5. Итоги всероссийской переписи населения 2002 года по Белгородской области. Национальный состав и владение языками, гражданство. Статистический бюллетень №5. Белгород, 2005: 83с.
6. Лепендина И.Н., Балановская Е.В., Чурносков М.И. 2008. Генофонд населения Белгородской области. Распределение иммунобиохимических маркеров. Генетика.-т . 44, № 4: 543 – 557.
7. Лепендина И.Н., Чурносков М.И, Артаментова Л.А., Ищук М.А., Тегако О.В., Рудых Н.А. 2010. Аутосомный ДНК-полиморфизм населения Центрального Черноземья России Медицинский академический журнал. т 10, №5: 62-63.
8. Сорокина И.Н., Лепендина И.Н., Рудых Н.А., Верзилина А.В., Чурносков М.И. 2010. Фамилии как квазигенетические маркеры при популяционно-генетических исследованиях. Научные ведомости БелГУ. Серия медицина. Фармация. №22(93) (12): 72-79.
9. Шаповалов В.А., Белгородоведение: Учебник для общеобразовательных учреждений. 2002. Белгород, 410 .
10. Nei M. Molecular evolutionary genetics// New York: Columbia Univ. Press. 1987.

REFERENCES:

1. Balanovskaya, E. V. Russian Genofond. A Look into the Past. 2006. Moscow, Ray, 415 p.
2. Grigoriev G. N. The Geography of Belgorod Region, ed. by. 1996. Belgorod, BSU. 144 p.
3. Goncharenko O. Between Crimea and Moscow. Four Facts from the History of Prokhorovka District. 2003. Belgorod, Komsomolskaya Pravda, 45 p.
4. Deryabin V.E. Multidimensional Biometric Techniques for Anthropologists. M.: VINITI, 2001.:105-265.
5. The Results of the All-Russia Population Census of 2002 in Belgorod Region. Ethnic Composition and Language Skills, Citizenship. Statistical Bulletin No. 5. Belgorod, 2005, 83.
6. Lependina I. N., Balanovskaya, E. V., Churnosov M. I. The Genofond of Belgorod Region. 2008. Distribution of Immunobiochemistry Marker Genes. Genetics. 44, N. 4: 543-557.
7. Lependina I. N., Churnosov M. And Arta mentova L. A., M. A. Ishchuk, Megaco O. V., Rudykh N. A. Autosomal DNA Polymorphism in Populations of the Central Black Soil Region of Russia. 2010. Medical Academic Journal. 10, N. 5: 62-63.
8. Sorokina I.N. Lependina I.N., Rudykh N.A., Verzilina A.V., Churnosov M.I. 2010. Surnames as Quasigenetic Markers in Population Genetic Studies. Scientific statements BSU. Series Medicine. Pharmacy. №22 (93) (12): 72-79.
9. Shapovalov V.A. Belgorod Studies: a Textbook for educational institutions. 2002. Belgorod, 410 p.
10. Nei M. Molecular evolutionary genetics// New York: Columbia Univ. Press. 1987.

УДК 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-80-88

Корниенко И.В.,
Новиков О.О.,
Писарев Д.И.,
Малютина А.Ю.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФИРНОГО МАСЛА ШИШКОЯГОД *JUNIPERUS COMMUNIS L.* ИЗ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Корниенко Ирина Вячеславовна, ассистент кафедры фармацевтической химии
и фармакогнозии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: indina@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович, д.фарм.н. заведующий кафедрой фармацевтической химии
и фармакогнозии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Писарев Дмитрий Иванович, д.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии
и фармакогнозии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Малютина Анастасия Юрьевна, к.фарм.н., старший преподаватель кафедры
фармацевтической химии и фармакогнозии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

АННОТАЦИЯ

Одним из наиболее известных эфиромасличных растений является можжевельник обыкновенный – *Juniperus communis L.* Биологическая активность шишкоягод *J. communis L.* в значительной мере обусловлена эфирным маслом. Известно, что состав эфирного масла, даже внутри одного вида подвержен значительной вариабельности, что связано в первую очередь с экологическими особенностями произрастания растения. В нашей работе проведен сравнительный анализ химического состава эфирного масла шишкоягод *J. communis L.* из разных регионов России. Методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии изучен химический состав эфирного масла из 4-х регионов России. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно стабильном компонентном составе эфирного масла *J. communis L.*, однако количественные показатели различных компонентов в разных регионах отличаются. При этом в составе эфирного масла можно выделить 4-х характерные групп терпенов: бициклические монотерпены, моноциклические монотерпены, моноциклические монотерпеновые спирты и бициклические сесквитерпены. Доминирующей группой являются бициклические монотерпены: α - и β -пинены и камфен. К минорным компонентам эфирного масла *J. communis L.* относятся моноциклические монотерпены, сесквитерпены и спирты: о-цимен, α -лимонен, терпинен-4-ол, α -терпинеол, лонгифолен и кариофиллен. Такой компонентный состав эфирного масла *J. communis L.* можно считать маркерным, что позволит отличить его от любого другого эфирного масла.

Полученные результаты могут быть использованы для объективной оценки норм качества фармакопейного лекарственного растительного сырья – шишкоягод можжевельника.

Ключевые слова: шишкоягоды можжевельника обыкновенного; эфирное масло; терпены; газовая хроматография – масс-спектрометрия.

UDC 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-80-88

*Kornienko I.V.,
Novikov O.O.,
Pisarev D.I.,
Malyutina A.Yu.*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE
ESSENTIAL OIL CHEMICAL COMPOSITION
OF JUNIPERUS COMMUNIS L. CONE
FROM DIFFERENT REGIONS OF THE
RUSSIAN FEDERATION**

Kornienko Irina Vyacheslavovna, Assistant Lecturer

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine,
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: indina@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich, Doctor of Pharmacy, Professor

Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine,
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia, e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Pisarev Dmitry Ivanovich, Doctor of Pharmacy, Associate Professor

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Malyutina Anastasiya Yurevna, PhD in Pharmacy, Senior Lecturer

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

One of the most famous aromatic plants is *Juniperus communis L.* The biological activity of *J. communis L.* cone is largely due to the essential oil. It is known that the composition of the essential oil, even within one species, is susceptible to considerable variation, primarily due to environmental features of the plant growth. In our work, we provide a comparative analysis of the chemical composition of the essential oil of *J. communis L.* cone from different regions of Russia. The chemical composition of the essential oil from 4 regions of Russia was studied with the method of gas chromatography – mass spectrometry. The results indicate a fairly stable component composition of essential oil of *J. communis L.*, but the quantitative indicators of various components in different regions are different. In the composition of essential oils, we can allocate 4 terpenes characteristic groups: bicyclic monoterpenes, monocyclic monoterpenes, monocyclic monoterpenes alcohols, and bicyclic sesquiterpenes. The dominant group is bicyclic monoterpenes: α - and β -pinenes and camphene. The minor components of the *J. communis L.* essential oil include monocyclic monoterpenes, alcohols and sesquiterpenes: o-cymene, α -limonene, terpinen-4-ol, α -terpineol, longifolen and caryophyllene. The component composition of *J. communis L.* essential oils can be considered a marker that will distinguish it from any other essential oils.

The results can be used to objectively assess the quality standards of pharmaceutical medicinal plants – *Juniperus* cones.

Keywords: *Juniperus communis L.* cone; essential oil; terpenes; gas chromatography – mass spectrometry.

Введение Эфирные масла прочно заняли своё место среди аптечного ассортимента. Это в первую очередь обусловлено большой популярностью ароматерапии на сегодняшний день. Действительно, ценные органолептические и антисептические свойства данной группы соединений позитивно сказываются на психосоматическом состоянии и антибактериальной устойчивости организма человека. Чистые эфирные масла обычно внутрь не используются по причине их токсического характера. В организм человека они поступают при местном и внутреннем употреблении, в составе лекарственных растений и препаратов, причём нередко выступая в качестве носителей фармакологического действия. Известно, что наиболее часто лекарственные растения и препараты, содержащие эфирные масла, используются в качестве отхаркивающих и мочегонных средств.

В списке отечественных фармакопейных растений достаточно много объектов, у которых действующими являются эфирные масла. Одним из наиболее известных является можжевельник обыкновенный – *Juniperus communis L.*

Эфирное масло данного растения в значительных количествах содержится в надземных частях – шишкоягодах и хвое, меньше – в коре, древесине и корнях. Причём химический состав между различными частями растения характеризуется качественными и количественными различиями. В качестве фармакопейного объекта используются шишкоягоды растения [1].

Эфирное масло и дистилляты плодов *J. communis L.* содержат более 130 компонентов в составе которого преобладают бициклические углеводороды: α -пинен, мирцен, сабинен, лимонен и β -пинен [4,5,7].

Биологическая активность шишкоягод *J. communis L.* в значительной мере обусловлена эфирным маслом, которое в основном и определяет диуретический, желчегонный, антимикробный и отхаркивающий эффекты растения. Выделяясь через почки, эфирное масло умеренно раздражает их, оказывая диуретическое действие, и одновременно дезинфицирует мочевыводящие пути. Кроме того, оно усиливает секрецию бронхиальных желёз, тем самым, способствуя разжижению

секрета, а также облегчает эвакуацию желчи из жёлчного пузыря [2,3].

Эфирное масло плодов *J. communis L.* обладает антибактериальным и фунгицидным действием в отношении ряда микроорганизмов, таких как *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* [4].

В ряде экспериментов, в частности на модели дрожжевых грибов было показано, что эфирное масло *J. communis L.* обладает сильной антиоксидантной активностью благодаря блокированию окислительных процессов в клетках путем увеличения активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [6,8].

Известно, что состав эфирного масла, даже внутри одного вида подвержен значительной вариабельности, что связано в первую очередь с экологическими особенностями произрастания растения: химический состав почвы, влажность воздуха, освещённость и т.д. [4,8] Поэтому и состав эфирного масла у разных экотопов может быть не одинаковым. Однако существует ряд маркерных компонентов, которые обуславливают принадлежность эфирного масла к определённому растительному объекту и кроме того характеризуют их качество.

Цель исследования - определение маркерных компонентов эфирного масла плодов *J. communis L.* для разработки норм качества лекарственного растительного сырья.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использованы образцы эфирного масла *J. communis L.*, полученные из сырья, собранного в разных регионах Российской Федерации: Саратовской, Московской, Ленинградской и Новосибирской областей.

Для надёжного химического анализа такого сложного объекта как эфирные масла требуются гибридные методы анализа, сочетающие в себе как возможность разделения многокомпонентной системы, так и их достоверную детекцию. Поэтому в качестве аналитического инструмента нами использован метод газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Измерение проводили на приборе хромато-масс-спектрометр модели GCMS-QP2010 Ultra, фирма-изготови-

тель «Shimadzu», Япония, регистрационный номер №46022-10. Тип средств измерений утверждён приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 декабря 2010 г. №5484.

Источник ионов масс-спектрометра работает в режиме электронного удара. Разделение ионов осуществляется квадрупольным масс-фильтром, детектирование – вторичным электронным умножителем с обращённым динодом. Детектирование может быть проведено в режимах селективного ионного детектирования (SIM), или по полному ионному току (SCAN) или в режиме одновременной регистрации SIM/SCAN.

Разделение проводили на колонке:

Zebtron ZB-5MS 30 m L × 0,25 mm ID × 0,25 μm df;

Жидкая фаза: 5%-polysilarylene-95polydimethylsiloxane;

Температурные пределы: от -60 °С до 325/350 °С;

Серийный номер № 238059.

Условия хроматографирования:

Газ-носитель – гелий с постоянным потоком - 0,7 мл/мин;

Анализ осуществлялся в режиме программируемых температур:

Температура колонки программировалась в диапазоне от 70 °С (изотерма 2 мин.) – 230 °С (изотерма 5 минут). Скорость подъёма температуры 3 °С/мин

Температура испарителя – 240 °С;

Температура ионного источника – 250 °С;

Температура интерфейса – 250 °С;

Режим ввода пробы - с делением потока (Split ratio 1/50) – 1,5 мин;

Напряжение на детекторе – 0,7 - 0,84 кВ;

Поток эмиссии – 60 μА;

Объём вводимой пробы – 1 μл.

Детектирование осуществляли в режиме полного ионного тока (SCAN) в диапазоне m/z 70 – 350 Da, со скоростью сканирования 769 и результирующим временем 0,4 сек. Расшифровку компонентного состава эфирных масел *J. communis* L. проводили с использованием библиотечной базы данных масс-спектров NIST 11.

Результаты исследования и их обсуждения

Результаты хроматографирования эфирных масел можжевельника из разных регионов Российской Федерации представлены на рисунках 1- 4.

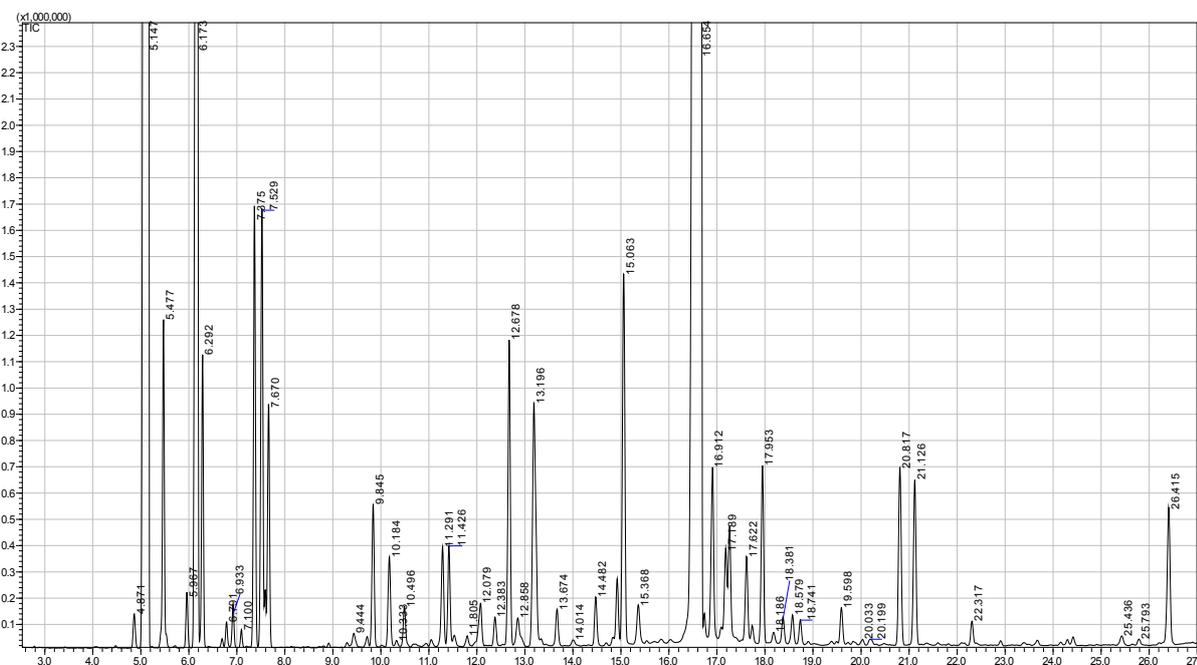


Рисунок 1. Хроматограмма образца эфирного масла *J. communis* L. из Саратовской области

Figure 1. The chromatogram of the essential oil sample of *J. communis* L. from Saratov region

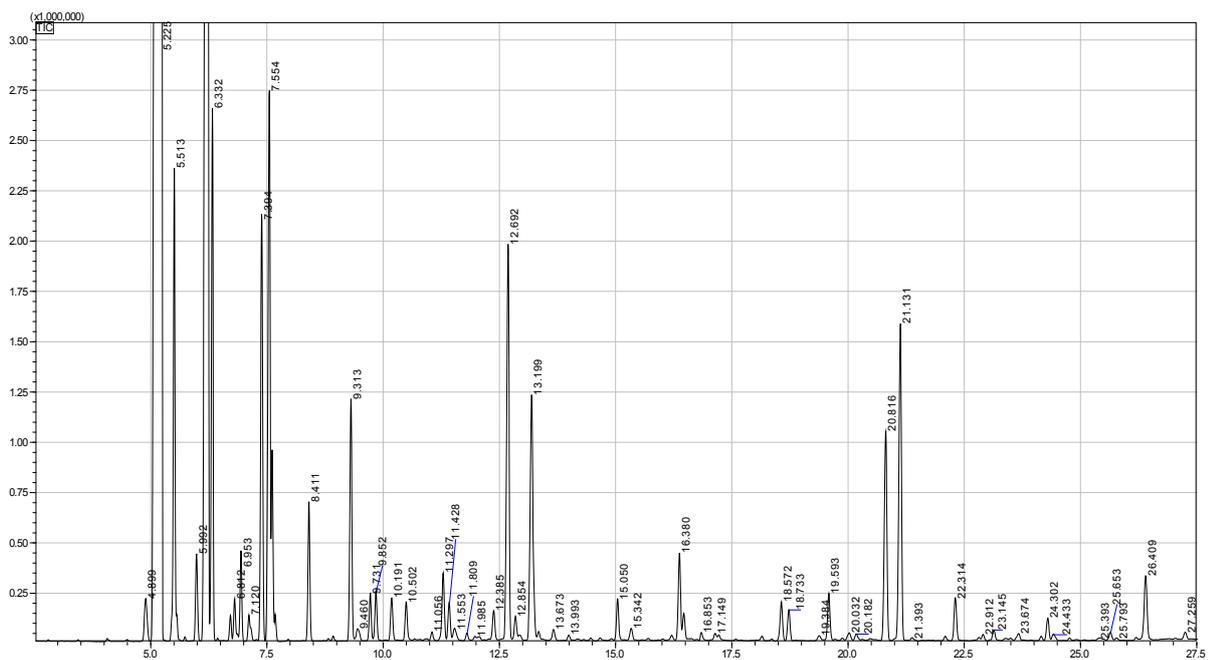


Рисунок 2. Хроматограмма образца эфирного масла *J. communis L.* из Московской области

Figure 2. The chromatogram of the essential oil sample of *J. communis L.* from Moscow region

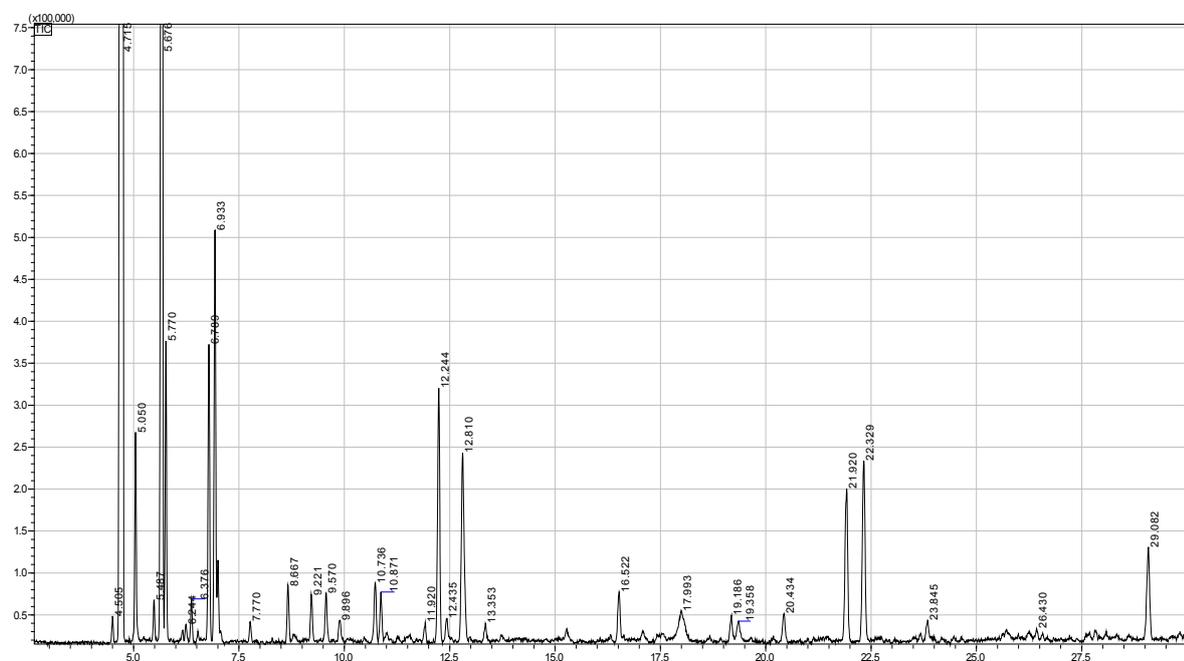


Рисунок 3. Хроматограмма образца эфирного масла *J. communis L.* из Ленинградской области

Figure 3. The chromatogram of the essential oil sample of *J. communis L.* from Leningrad region

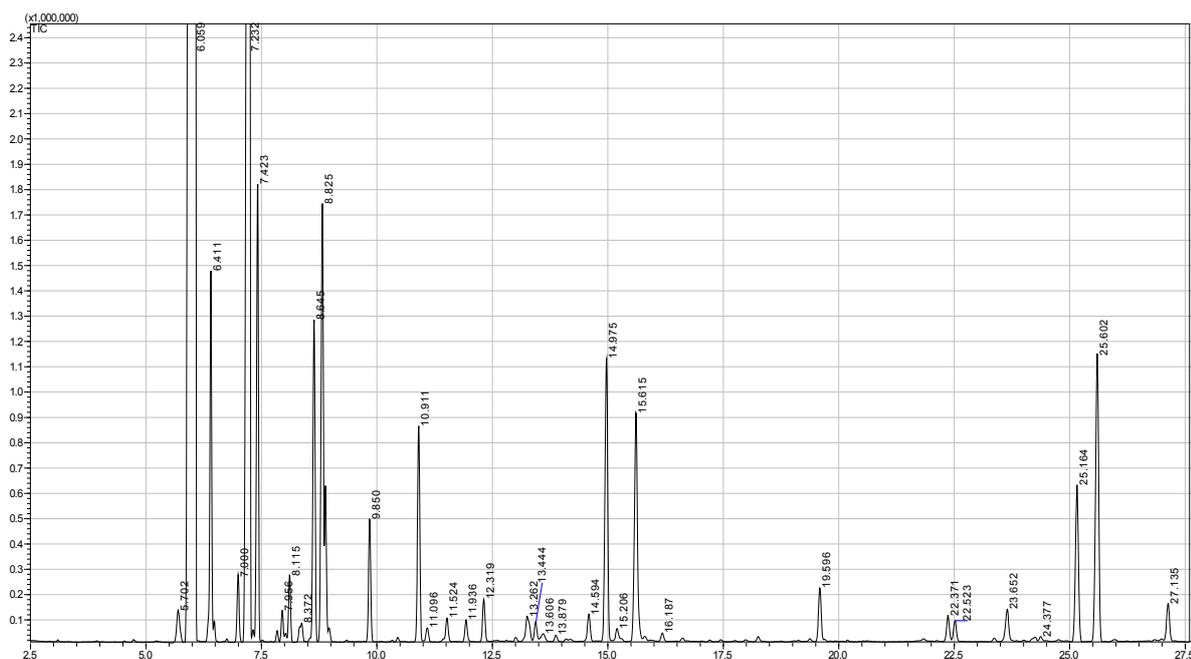


Рисунок 4. Хроматограмма образца эфирного масла *J. communis L.* из Новосибирской области
Figure. 4. The chromatogram of the essential oil sample of *J. communis L.* from Novosibirsk region

Результаты расшифровки компонентного состава эфирного масла *J. communis L.* приведены в таблице 1.

Таблица 1

Химический состав эфирного масла шишкоягод *J. communis L.* из разных регионов России

Table 1

The essential oil chemical composition of *J. communis L.* cone from different regions of Russia

Индекс удерживания, I_R	Базовый пик, m/z	Идентифицированный компонент	Содержание компонента, %			
			Саратовская область	Московская область	Ленинградская область	Новосибирская область
510	93	А-пинен	33,28	57,70	41,7	59,81
550	9	Камфен	1,12	2,0	0,83	1,70
610	93	В-пинен	8,50	15,02	12,20	14,84
650	119	О-цимен	1,65	2,14	1,30	1,72
730	68	А-лимонен	1,70	2,80	1,70	2,50
750	43	Цинеол	0,88	-	-	-

980	67	А-пинен оксид	0,597	-	-	-
1020	41	(α -пинен-4-ол)	0,42	-	-	0,14
1050	81	Б-фенхол	0,19	-	-	0,25
1080	121	А-терпинолен	-	1,18	-	0,65
1130	41	Пинокарвеол	0,47	-	-	-
1270	71	Терпинен-4-ол	1,38	1,41	1,41	2,0
1310	59	А-терпинеол	1,6	1,44	1,44	1,73
1505	121	А-терпенилацетат	1,73	-	-	-
1660	95	Борнилацетат	32,5	-	-	0,40
1800	93	Каранол	0,90	-	-	-
1960	161	А-лонгипинен	0,20	0,30	-	-
2080	41	Лонгифолен	0,90	1,30	1,30	1,14
2110	93	Б-кариофиллен	0,80	2,0	1,44	2,20

*- жирным выделены специфичные компоненты эфирного масла *J. communis* L.

Выводы:

Результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют о достаточно стабильном компонентном составе эфирного масла *J. communis* L., однако количественные показатели различных компонентов в разных регионах отличаются. При этом в составе эфирного масла можно выделить 4-х характерные групп терпенов: бициклические монотерпены, моноциклические монотерпены, моноциклические монотерпеновые спирты и бициклические сесквитерпены. Доминирующей группой являются бициклические монотерпены, а именно α - и β -пинены и камфен с значительным превалированием первого. Содержание α -пинена в эфирном масле в зависимости от региона варьирует от 30,0 до 60,0%. Концентрация β -пинена колеблется в диапазоне 8,0 – 15,0%. К минорным компонентам эфирного масла *J. communis* L. следует отнести моноциклические монотерпены в частности о-цимен и α -лимонен, моноциклические спирты - терпинен-4-ол, α -терпинеол, а также бициклические сесквитерпены – лонгифолен и кариофиллен. Такой компонентный состав эфирного масла *J. communis* L. можно считать маркерным, что позволит отличить его от любого другого эфирного мас-

ла. Остальные компоненты эфирного масла находятся в следовых количествах. Борнилацетат найден только в одном образце эфирного масла, поэтому его не следует относить к специфическим компонентам.

Полученные результаты могут быть использованы для объективной оценки норм качества фармакопейного лекарственного растительного сырья – шишкоягод (плодов) можжевельника. Дело в том, что в действующей фармакопейной статье на плоды можжевельника в качестве одного из нормируемых показателей, является содержание эфирного масла, определяемое весо-объемным способом, предусматривающим использование метода гидродистилляции. Однако такой подход, учитывая современные мировые тенденции фармацевтической науки, в настоящее время не может быть признан удовлетворительным, поскольку не учитывает состав эфирного масла. Поэтому полученные нами результаты определения качественного и количественного состава эфирного масла плодов *J. communis* L. могут быть использованы для включения в нормативную документацию на указанное лекарственное растительное сырьё.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё. МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина. 1991. 397 с.
2. Корсун В.Ф., Викторов В.К. Можжевельник исцеляющий и омолаживающий. – СПб.: ДИЛЯ. 2001. 192 с.
3. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство. 2000. 976 с.
4. Angioni A., Barra A., Russo M.T., Coroneo V., Dessi S., Cabras P. Chemical composition of the essential oils of Juniperus from ripe and unripe berries and leaves and their antimicrobial activity. *J. Agric. Food Chem.* 2003. Vol. 51, №10. P. 3073-3078.
5. Butkienė R., Nivinskienė O., Mockutė D. Chemical composition of unripe and ripe berry essential oils of Juniperus communis L. growing wild in Vilnius district. *Chemija.* 2004. Vol. 15. №. 4. P. 57– 63.
6. Höferl M., Stoilova I.S., Schmidt E., Wanner J., Jirovetz L., Trifonova D., Krastev L., Krastanov A. Chemical composition and antioxidant properties of Juniper berry (*Juniperus communis* L.) essential oil. Action of the essential oil on the antioxidant protection of *Saccharomyces cerevisiae* model organism. *Antioxidants.* 2014. № 3. P. 81-98.
7. Robbat A., Kowalsick A., Howell J. Tracking juniper berry content in oils and distillates by spectral deconvolution of gas chromatography/mass spectrometry data. *Journal of Chromatography.* 2011. Vol. 1218. P. 5531–5541.
8. Stoilova I. S., Wanner J., Jirovetz L., Trifonova D., Krastev L., Stoyanova A. S., Krastanov A. I. Chemical composition and antioxidant properties of juniper berry (*Juniperus communis* L.) essential oil. *Bulgarian Journal of Agricultural Science.* 2014. Vol. 20, No 2. P. 227-237.

REFERENCES:

1. *State Pharmacopoeia of the USSR: Vol. 2. General methods of analysis. Medicinal plant material. USSR Ministry of Health. 11th ed., Ext. M. : Medicine. 1991. 397 p.*
2. Korsun V.F., Viktorov V.K. *Juniper Healing and Rejuvenating*. SPb.: DILYa. 2001. 192 p.
3. Sokolov S.Ya. *Phytopharmacology and Phytotherapy: A Guide for Physicians*. M.: Medical Information Agency, 2000. 976 p.
4. Angioni A., Barra A., Russo M.T., Coroneo V., Dessi S., Cabras P. Chemical composition of the essential oils of Juniperus from ripe and unripe berries and leaves and their antimicrobial activity. *J. Agric. Food Chem.* 2003. Vol. 51, №10. P. 3073-3078.
5. Butkienė R., Nivinskienė O., Mockutė D. Chemical composition of unripe and ripe berry essential oils of Juniperus communis L. growing wild in Vilnius district. *Chemija*. 2004. Vol. 15. №. 4. P. 57– 63.
6. Höferl M., Stoilova I.S., Schmidt E., Wanner J., Jirovetz L., Trifonova D., Krastev L., Krastanov A. Chemical composition and antioxidant properties of Juniper berry (Juniperus communis L.) essential oil. Action of the essential oil on the antioxidant protection of Saccharomyces cerevisiae model organism. *Antioxidants*. 2014. № 3. P. 81-98.
7. Robbat A., Kowalsick A., Howell J. Tracking juniper berry content in oils and distillates by spectral deconvolution of gas chromatography/mass spectrometry data. *Journal of Chromatography*. 2011. Vol. 1218. P. 5531–5541.
8. Stoilova I. S., Wanner J., Jirovetz L., Trifonova D., Krastev L., Stoyanova A. S., Krastanov A. I. Chemical composition and antioxidant properties of juniper berry (Juniperus communis L.) essential oil. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 2014. Vol. 20, No 2. P. 227-237.

УДК 616.24-002.5-039.36

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-89-96

Масленников А.А.,
Оболонкова Н.И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИКСОЗИДА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Масленников Андрей Анатольевич,
доцент кафедры факультетской терапии
Медицинского института НИУ «БелГУ», к.м.н
Оболонкова Наталья Ивановна,
доцент кафедры факультетской терапии
Медицинского института НИУ «БелГУ», к.м.н
НИУ «БелГУ», ул. Победы 85, г. Белгород, Россия.
obolonkova@bsu.edu.ru

Аннотация

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хиксозид. В исследование включены 30 больных туберкулезом органов дыхания, которые в течение 21 дня дополнительно к комбинированной противотуберкулезной химиотерапии получали Хиксозид в ингаляциях в соответствии с инструкцией по применению.

Значительную положительную динамику клинических, рентгенологических и эндоскопических проявлений туберкулеза наблюдали у большинства больных - 78,6%, у 10,7% – с полным излечением туберкулеза бронхов. У всех больных с сопутствующим неспецифическим эндобронхитом (33,3%) на фоне применения Хиксозида отмечали купирование неспецифического воспаления, уменьшение количества и вязкости мокроты. Признаков субклинической токсичности препарата не выявлено. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости препарата Хиксозид в составе комплексного лечения больных туберкулезом бронхов.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, химиотерапия, хиксозид..

UDC 616.24-002.5-039.36

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-89-96

*Maslennikov A.A.,
Obolonkova N.I.*

**COMPARATIVE EVALUATION
OF HIXOZIDE IN RESPIRATORY
TUBERCULOSIS**

Maslennikov Andrey Anatolievich, *PhD in Medicine, Associate Professor*

Department of Faculty Therapy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: lebedev_t@bsu.edu.ru

Obolonkova Natalya Ivanovna, *PhD in Medicine, Associate Professor*

Department of Faculty Therapy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: obolonkova@bsu.edu.ru

АBSTRAKT

The authors have conducted an open comparative study of the efficacy and safety of Hixozide. The study included 30 patients with pulmonary tuberculosis, who for 21 days in addition to the combination of TB chemotherapy received Hixozide inhalations in accordance with the instructions for use.

Significant positive dynamics of clinical, radiologic and endoscopic manifestations of tuberculosis were observed in the majority of patients – 78.6%, in 10.7% with a complete cure of bronchial tuberculosis. All patients with concomitant nonspecific endobronchitis (33.3%) during the treatment with Hixozide marked relief of nonspecific inflammation, reducing the amount and viscosity of sputum. Subclinical signs of toxicity were found. The results of the study indicate the efficacy and good tolerance of Hixozide in the complex treatment of patients with bronchial tuberculosis..

Keywords: ulmonary tuberculosis; chemotherapy, Hixozide.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации, несмотря на снижение заболеваемости, продолжает оставаться достаточно напряженной и необходимость интенсификации противоэпидемических мероприятий, в том числе и лечения, не вызывает сомнений [2]. Разумеется, в эпоху увлечения стандартными режимами этиотропной антибактериальной терапии остальные виды лечения не лишаются права на существование [8], однако определяющую роль в излечении больного играют противотуберкулезные препараты. Одной из причин неэффективного лечения (отрывы от лечения) является отказ больных от продолжения лечения вследствие развития нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты [4, 7].

Сами больные зачастую имеют низкий уровень социальных притязаний и нестойкую установку на продолжение лечения. В этой связи можно с определенной степенью говорить о роли побочных реакций в формировании туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ [6]. Химиотерапия позволяет в сложных современных эпидемиологических условиях добиться клинического излечения у больных туберкулезом. Однако проблема резистентности микобактерии приобрела глобальный характер. Этому способствует и ограниченный набор эффективных препаратов против туберкулеза [5]. Не обсуждая проблему создания абсолютно новых препаратов, решение которой потребует колоссальных затрат и длительных научных изысканий, поиск продолжается, но внедрять получаемые результаты зачастую просто экономически невозможно и они остаются в стенах клиник научно-исследовательских центров. На данном этапе активно развивается направление по модификации, имеющихся антибиотиков и созданию новых поколений, а также производству комбинированных препаратов.

В этой связи актуальность представляет противотуберкулезный препарат Хиксозид. Он представляет собой комбинацию оригинального отечественного антибактериального лекарственного средства диоксицина и известного противотуберкулезного препара-

та изониазида. Создание двухкомпонентного препарата, обладающего как противотуберкулезной, так и антибактериальной активностью, должно позволить эффективнее воздействовать на микобактерии и неспецифическую флору, зачастую осложняющую течение туберкулеза органов дыхания [3]. Композиции изобретения были эффективнее отдельных ее активных ингредиентов в отношении микобактерий в 50-200 раз. К тому же ингаляционный способ использования препарата, может способствовать снижению пероральной дозы изониазида, а соответственно и уменьшению побочных реакций [4].

В литературе нет данных по клинической эффективности Хиксозида, его переносимости и соответственно перспективах его использования. Из протоколов оценки клинической эффективности установлено, что назначение Хиксозида в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами I ряда увеличивает их активность, что возможно объяснить значительной стимуляцией хиксазидом фагоцитарной активности тканевых макрофагов.

Доказано, что изониазид не влияет на биодоступность диоксицина [9]. Диоксицин при комбинированном применении с изониазидом влияет на биодоступность последнего. В присутствии диоксицина содержание в крови изониазида снижается за счет более быстрого его проникновения в ткани.

Механизм действия диоксицина связан с тем, что он ингибирует синтез ДНК в микробной клетке не влияя на синтез РНК и белка. С влиянием препаратов на синтез ДНК связано и отрицательное биологическое свойство - мутагенная активность, что ограничивает его назначение [1]. Кроме того, он оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие, а в токсических дозах избирательно повреждающее действие на надпочечники. Несмотря на указанные отрицательные свойства, высокая антибактериальная активность при правильном применении позволяет получить терапевтический эффект.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность, безопасность и переносимость Хиксозида в составе комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С этой целью наблюдали 90 больных с новыми случаями туберкулеза органов дыхания (инфильтративный туберкулез – 66,7%, диссеминированный – 10,0%, очаговый – 16,6%, туберкулез бронхов – 6,6%), которые были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту и формам с учетом бактериовыделения и данных лучевых и эндоскопических методов обследования.

В группы не включались лица с асоциальным поведением, тяжелой формой других сопутствующих патологий (стадии субкомпенсации и декомпенсации), а также страдающие психическими заболеваниями, препятствующими исследованию жалоб пациента и данных анамнеза заболевания. Исключались также лица, перенесшие на протяжении последнего месяца острые заболевания респираторной и пищеварительной систем.

Бактериовыделение отмечалось у 43 (47,8%) пациентов, в том числе с наличием лекарственной устойчивости МБТ (к изониазиду – 17 (18,9%), к стрептомицину – 19 (21,1%)). Деструктивные изменения отмечались соответственно у 21 пациента (23,3%) при инфильтративном процессе и 6 при диссеминированном (6,7%).

Первую группу составили 30 человек, принимавших стандартную противотуберкулезную терапию. Во второй группе наблюдали 30 человек, которые принимали противотуберкулезные препараты по стандартным режимам химиотерапии и ингаляции хиксозидом в течение 21 дня.

Третью группу составили 30 человек, которые принимали противотуберкулезные препараты по стандартным режимам наряду с использованием в течение 21 дня ингаляционной терапии изониазидом и диоксидином.

Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Комплекс исследований в условиях специализированного стационара включал в себя бактериологические, клинические, лучевые (СКТ), бронхоскопические и функциональные методы диагностики.

Хиксозид применялся ежедневно в течение 21 дня в виде ингаляций через небулай-

зер. Содержимое флакона хиксозидом перед введением растворяли в воде для инъекций (10мл). Ингаляционно: пациентам с массой тела 40-50 кг – 8 мл, при массе 60 кг и более – 10 мл. Препарат вводили 1 раз в сутки, после завтрака.

У каждого пациента имелся индивидуальный небулайзер, учитывая эпидемиологические требования для больных туберкулезом. Назначение других противотуберкулезных препаратов осуществлялось в рамках стандартных режимов (включая назначение изониазида из расчета 10 мг/кг массы тела, витамин В6 30 мг 2 раза в сутки после еды, включая случаи лекарственной устойчивости к изониазиду), с учетом характера лекарственной устойчивости.

Респираторные показатели (одышка, кашель) имели место почти у половины больных (43 человека, 47,7%); у 12 больных (13,3%) отмечался частый кашель с отхождением большого количества мокроты и одышка в покое (как симптом легочно-сердечной недостаточности 2-3 степени).

У 38 (42,2%) больных имелись сопутствующие заболевания. В половине случаев их течение требовало включения в схему лечения дополнительных медикаментов – инсулина, пероральных сахароснижающих препаратов, ангиопротекторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов.

Кроме того, 16 (17,8%) больных на момент включения в исследование принимали препараты, направленные на коррекцию побочного действия ПТХ (гепатопротекторы, омега-3, пробиотики).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2003 и SPSS 11.5. При оценке различий показателя в динамике использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера для качественных признаков, критерий Вилкоксона для количественных переменных. Для оценки взаимосвязи между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эффективности лечения показал, что на конец интенсивной фазы химиотерапии среди больных 1 и 3 групп по закрытию деструктивных изменений различий не было - 66,7%. Во второй группе деструктивные изменения удалось ликвидировать в 88,9% случаев, причем все эти случаи стали завершёнными через 3 месяца. Негативация мокроты произошла у всех больных, однако во 2 группе это отмечалось через 2 месяца в 100% случаев при том, как в 1 группе за это время, негативация отмечалась только у 73,3% больных, а в 3 – соответственно у 93,3%. Расширения спектра лекарственной устойчивости выделяемых за срок исследования МБТ

не отмечено.

Положительная динамика клинических симптомов в виде уменьшения интоксикации и степени дыхательной недостаточности отмечена у 27 из 30 больных второй группы; 7 (25%) больных отмечали, что значительно улучшилось отхождение мокроты, она стала менее вязкой.

Следует отметить, что у всех 58 пациентов с сопутствующим эндобронхитом применение Хиксозида способствовало выраженной положительной динамике в виде значительного уменьшения воспалительных изменений и количества отделяемой мокроты, снижения вязкости последней и улучшения ее отхождения.

Таблица 1

Оценка деструкции и абацилирования после лечения

Table 1

Assessment of degradation and acylation after treatment

Группа	Эффективность по закрытию деструкции				Эффективность абацилирования по мазку			
	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	На конец интенсивной фазы	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	На конец интенсивной фазы
1 (МБТ+) – 15; деструкция - 9	–	1/11,%	2/22,2%	3/33,3%	6/40,0%	5/33,3%	3/20,0%	1/6,7%
2 (МБТ+) – 13; деструкция – 9	–	3/33,3%	5/55,5%	–	10/76,9%	3/23,1%	–	–
3 (МБТ+) – 15; деструкция – 9	–	2/22,2%	3/33,3%	1/11,1%	8/53,3%	6/40,0%	1/6,7%	–

Среди 10 больных второй группы с ростом неспецифической микрофлоры при исходном исследовании браш-биоптатов у 7 человек при контрольном посеве роста грибков и бактериальной флоры не получено. Помимо комбинированной ПТХ и хиксозида, двое из этих пациентов получали амфотерицин интратрахеально, еще один – нистатин *per os*. У двух пациентов сохранялся рост грибковой флоры (*Candida*) при подавлении роста стрептококка и синегнойной палочки, еще у одного пациента *Candida* появились *de novo* после завершения курса лечения Хиксозидом. У одного пациента рост неспецифической микрофлоры сохранялся в прежнем объеме.

Положительную рентгенологическую динамику через 3 недели комбинированной противотуберкулезной химиотерапии в сочетании с Хиксозидом наблюдали у 25 больных (89,3%) в виде частичного рассасывания очаговых изменений (22 пациента, 78,6%), уменьшения размеров инфильтрата (22 пациента, 78,6%), уменьшения размеров полостей (3 больных, 10,7%). Случаев закрытия полости в исследуемой группе за столь короткий срок не отмечено.

Субклинические проявления возможного токсического действия препарата отсутствовали.

Статистически достоверных различий в переносимости различных режимов лечения по группам отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования свидетельствуют об эффективности ингаляционного применения препарата Хиксозид в составе комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания: значительная положительная динамика процесса по клиническим, рентгенологическим, эндоскопическим и цитологическим данным отмечена у подавляющего большинства больных с полным излечением туберкулеза бронхов. Отсутствие ответа на лечение может быть обусловлено наличием устойчивости к изониазиду. У всех больных с сопутствующим неспецифическим гнойным эндобронхитом (33,3% от общего числа) на фоне применения Хиксозида отмечена выраженная положительная динамика в виде купирования неспецифического воспаления, уменьшения количества и вязкости мокроты.

Признаков субклинической токсичности препарата при контрольных лабораторных исследованиях не выявлено.

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности, безопасности и хорошей переносимости препарата Хиксозид в составе комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания, в особенности туберкулеза бронхов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Пути повышения эффективности этиотропного лечения больных туберкулезом // В сб. науч. трудов к 70-летию В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. С. 70-97.
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А. М. И. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез. 2012. № 12. С. 15-22.
4. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочные действия противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М., 2004. 206 с.
5. Соколова Г. Б., Визель А. А. Противотуберкулезные препараты // В кн.: Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – С. 414-416.
6. Burman W., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacologists of the antibacterials // Clin. Pharmacokinetic. 2001. Vol. 40. P. 327-341.
7. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1999. Vol. 3. P. 231-279.
8. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). 2010. Vol. 90, № 3. P. 162-167.
9. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10, № 3. P. 381-401.

REFERENCES:

1. Astakhov A.V., Lepakhin V.K. Medicines: Adverse Side Effects and Safety Control. 2nd ed. M.: Eksmo, 2008.
2. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. How to Improve the Etiotropic Treatment of Tuberculosis Patients // In: scientific works of the 70th anniversary of VI Litvinov. M.: MNPTSBT, 2011. Pp. 70-97.
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. The Frequency and Risk of Developing Severe Adverse Reactions in the Treatment of new TB Cases // Tuberculosis. 2012. № 12. Pp. 15-22.
4. Mishin V.Yu, Chukanov V., Grigoriev Y.G. Side Effects of TB Drugs in Standard and Customized Regimens. Moscow, 2004. 206 p.
5. Sokolova G.B., Wiesel A.A. TB Drugs // In: Phthiology. National Leadership / Ed. MI Perelmana. M., 2007. Pp. 414-416.
6. Burman W., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacologists of the antibacterials // Clin. Pharmacokinetic. 2001. Vol. 40. Pp. 327-341.
7. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1999. Vol. 3. P. 231-279.
8. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). 2010. Vol. 90, № 3. P. 162-167.
9. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10, № 3. P. 381-401.

УДК 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-97-103

Севрук И.А.,
Писарев Д.И.,
Новиков О.О.,
Алексеева К.А.,
Малютина А.Ю.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА БАЗИЛИКА ОБЫКНОВЕННОГО - *OSIMUM BASILICUM L.* ФЛОРЫ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Севрук Инна Александровна, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: sevruk@bsu.edu.ru

Писарев Дмитрий Иванович д.фарм.н, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович, д.фарм.н. заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Алексеева Ксения Александровна студентка Медицинского института НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: 740890@bsu.edu.ru

Малютина Анастасия Юрьевна, к.фарм.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Медицинского института НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

Аннотация

Одним из перспективных для медицины растений является базилик обыкновенный – *Ocimum basilicum L.* В народной медицине трава *O. basilicum L.* используется в качестве отхаркивающего, противовоспалительного средства, гастритах, коликах, нефрите и др. Многочисленными исследованиями было установлено, что эфирное масло *O. basilicum L.* в эксперименте обладает хорошей антиоксидантной, противомикробной и цитостатической активностью. Методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии определён химический состав эфирного масла в н-гексановом извлечении базилика обыкновенного *O. basilicum L.* произрастающего на территории Белгородской области. Установлено, что в его составе присутствует 11 компонентов, доминирующими из которых являются монотерпеновый спирт – β-линалоол, фенол – эвгенол и сесквитерпен – гермакрен D. Также в значительном количестве присутствует высокомолекулярный алифатический спирт – фитол. Изученный образец можно отнести к линалоол - эвгенольному типу. Эвгенол существенно преобладает в сумме, поэтому в дальнейшем стандартизацию сырья *O. basilicum L.* можно проводить в пересчёте на данный компонент.

Ключевые слова: базилик обыкновенный; эфирное масло; газовая хроматография – масс-спектрометрия; эвгенол; линалоол.

UDC 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-97-103

*Sevruk I.A.,
Pisarev D.I.,
Novikov O.O.,
Alekseeva K.A.,
Malyutina A.Yu.*

**INVESTIGATION OF OCIMUM
BASILICUM L. ESSENTIAL OIL
COMPOSITION OF THE FLORA
OF BELGOROD REGION**

Sevruk Inna Aleksandrovna, *Assistant Lecturer*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine,
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: sevruk@bsu.edu.ru

Pisarev Dmitry Ivanovich, *Doctor of Pharmacy, Associate Professor*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine,
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich, *Doctor of Pharmacy, Professor*

Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine,
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Alekseeva Kseniya Aleksandrovna, *Student*

The Institute of Medicine, Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: 740890@bsu.edu.ru

Malyutina Anastasiya Yurevna, *PhD of Pharmacy Senior Lecturer*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, The Institute of Medicine,
Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
e-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

O*cimum basilicum L.* is one of the most promising plants for medicine. The *O. basilicum L.* herb is used in folk medicine as an expectorant, anti-inflammatory agent, in gastritis, colitis, nephritis and other diseases. Numerous studies revealed that the *O. basilicum L.* essential oil in the experiment has a good antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity. The method of gas chromatography – mass spectrometry has determined the chemical composition of the essential oil in n-hexane extraction of *O. basilicum L.* growing on the territory of Belgorod Region. It was found that it contains 11 components, the dominant of which are monoterpene alcohol – β -linalool, phenol – eugenol and sesquiterpene – germakren D. Besides, it contains high molecular weight aliphatic alcohol – phytol in significant amounts. The studied sample can be attributed to linalool-eugenol type. Eugenol significantly predominates in the amount, so in the future the standardization of the *O. basilicum L.* raw material can be done in terms of this component.

Keywords: *Ocimum basilicum L.*; essential oil; gas chromatography – mass spectrometry; eugenol; linalool.

Введение Пополнение ассортимента лекарственных препаратов на основе растительного сырья происходит в первую очередь в результате заимствования перспективных растений из народной медицины. Одним из таких растений является широко известный базилик обыкновенный – *Ocimum basilicum* L. В народной медицине трава *O. basilicum* L. используется в качестве отхаркивающего, противовоспалительного средства, гастритах, колитах, нефрите. Настой из листьев применяют при стоматите, неврозах, бронхиальной астме, снижении аппетита, кроме того является эффективным лактогонным средством. Свежие и сухие листья используют в пищу в качестве приправы [1,2].

Многочисленными исследованиями было установлено, что эфирное масло *O. basilicum* L. в эксперименте обладает хорошей антиоксидантной активностью, например, что было продемонстрировано на торможении свободно-радикального окисления линолевой кислоты. Эфирное масло *in vitro* имеет широкую антибактериальную активность в отношении бактериальных штаммов: золотистого стафилококка, кишечной палочки и патогенных грибов родов: аспергилл, мукор, фузариум и др. [3,4]. Также у эфирного масла листьев *O. basilicum* L., выявлены противосудорожные свойства, а в ряде экспериментов *in vitro* показано цитотоксическое действие при ряде опухолей [5,6].

Химический состав эфирного масла *O. basilicum* L. существенно варьирует в зависимости от места произрастания, сезона и погоды. Однако, американские исследователи установили, что *O. basilicum* L. образует 7 хемотипов по преобладанию тех или иных компонентов: линалооловый, линалоолово-эвгенольный, метилхавиколовый, метилхавикол-линалооловый, метилэвгенол-линалооловый, метилциннамат-линалооловый и бергамотановый. Наличие таких разнообразных хемотипов у *O. basilicum* L. обуславливает разный запах их эфирных масел [7].

Несмотря на широкое применение настоящего растения в народной медицине в научной медицине его до настоящего времени не используют по причине отсутствия нормативной документации.

Базовой процедурой при изучении любого растения является установление его химического состава, в ходе которого определяется компонентный состав, и выделяются маркерные соединения, определяющие фар-

макологическую эффективность растения или характеризующие его подлинность, по которым в дальнейшем проводится стандартизация сырья. На основании аналитических исследований также делается заключение о безопасности растений по отсутствию токсичных компонентов.

O. basilicum L. относится к ароматическим растениям, следовательно, наиболее значимой группой действующих соединений являются летучие компоненты – эфирные масла и фенолы. Изучение компонентного состава терпенов указанного растения позволит выявить доминирующие соединения, по которым в дальнейшем можно будет проводить стандартизацию сырья.

Цель исследования - химическое изучение состава эфирного масла *O. basilicum* L.

Материалы и методы. Сырьё для эксперимента – надземную часть заготавливали на территории Белгородской области во время цветения в сухую погоду. Высушивали в тени в хорошо проветриваемом помещении и измельчали.

Для получения суммы терпенов из изучаемого растения был использован метод экстракции. Для этого 1,0 г воздушно-сухого сырья (травы) *O. basilicum* L. помещали в аппарат «*Soxlet*» и экстрагировали в течение 2-х часов н-гексаном. Полученное извлечение далее хроматографировали методом газо-жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором.

Измерение проводили методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии на приборе хромато-масс-спектрометр модели *GCMS-QP2010 Ultra*, фирма-изготовитель «*Shimadzu*», Япония, регистрационный номер №46022-10. Тип средств измерений утверждён приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 декабря 2010 г. №5484.

Хромато-масс-спектрометр представляет собой настольную многоцелевую автоматизированную систему, состоящую из газового хроматографа модели *GC-2010 Plus*, квадрупольного масс-спектрометра, форвакуумного насоса, персонального компьютера, специализированного программного обеспечения и дополнительных аксессуаров.

Источник ионов масс-спектрометра работает в режиме электронного удара. Разделение ионов осуществляется квадрупольным масс-фильтром, детектирование – вторич-

ным электронным умножителем с обращённым динодом. Детектирование может быть проведено в режимах селективного ионного детектирования (*SIM*), или по полному ионному току (*SCAN*) или в режиме одновременной регистрации *SIM/SCAN*.

Разделение проводили на колонке:

Zebtron ZB-5MS 30 m L × 0,25 mm ID × 0,25 μm df;

Жидкая фаза: *5%-polysilarylene-95polydimethylsiloxane*;

Температурные пределы: от -60 °C до 325/350 °C;

Серийный номер № 238059.

Условия хроматографирования:

Газ-носитель – гелий с постоянным потоком - 0,7 мл/мин;

Анализ осуществлялся в режиме программируемых температур:

Температура колонки программировалась в диапазоне от 70 °C (изотерма 2 мин.) – 230 °C (изотерма 5 минут). Скорость подъёма температуры 3 °C/мин

Температура испарителя – 240 °C;

Температура ионного источника – 250 °C;

Температура интерфейса – 250 °C;

Режим ввода пробы - с делением потока (*Split ratio 1/50*) – 1,5 мин;

Напряжение на детекторе – 0,84 кВ;

Поток эмиссии – 60 μA;

Объём вводимой пробы – 1 μl.

Детектирование осуществляли в режиме полного ионного тока (*SCAN*) в диапазоне *m/z 70 – 350 Da*, со скоростью сканирования 769 и результирующим временем 0,4 сек.

Время анализа – 60 минут.

Результаты исследования и их обсуждения. Результаты хроматографирования представлены на рисунке 1.

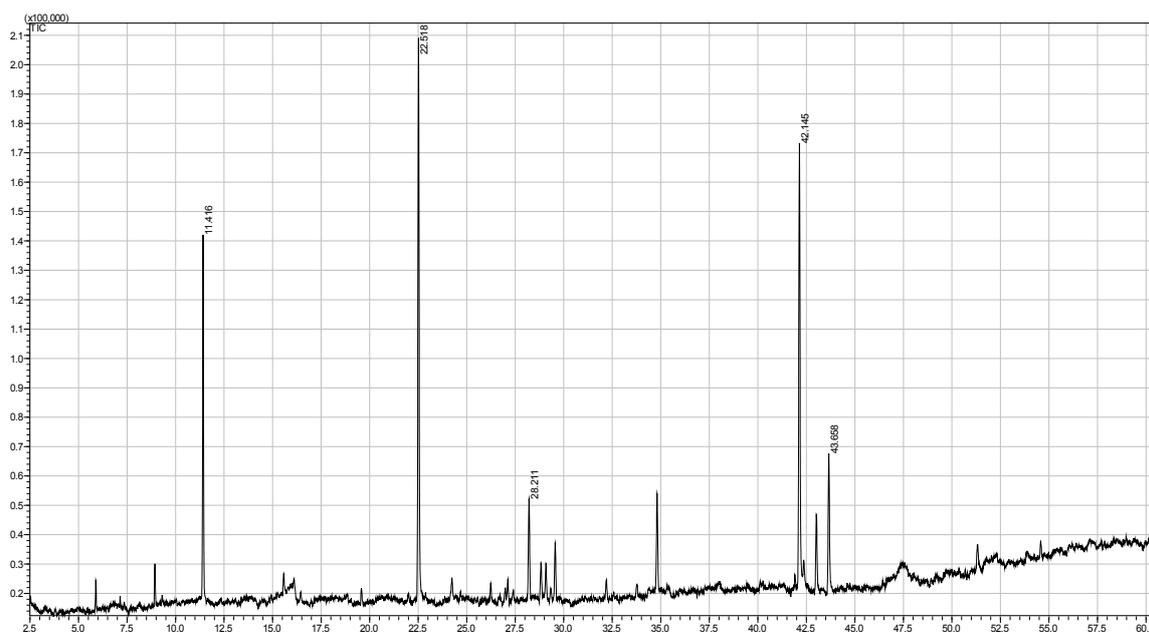


Рисунок 1 – Хроматограмма *n*-гексанового извлечения травы *O. basilicum L.*
Figure 1. – The chromatogram of *n*-hexane extraction of the *O. basilicum L.* herb

Рассчитанные критерии хроматографических пиков представлены в таблице 1.

Таблица 1

Критерии хроматографических пиков компонентного состава терпенов *O. basilicum L.*

Table 1

Criteria of chromatographic peaks of the *O. basilicum L.* terpenes component composition

№	Ret. time	N	Area, S	T _f
1.	11.416	212188	396474	1,022
2.	22.518	520741	808007	1,043
3.	28.233	852948	134128	1,077
4.	42.167	1663620	672254	1,037
5.	43.687	1947579	187265	1,058

Ret. time - абсолютное время удерживания, Area, S - площадь пика, N - число теоретических тарелок, T_f - коэффициент асимметрии

Расшифровку компонентного состава терпенов *O. basilicum* L. проводили с использованием библиотечной базы данных NIST 11.

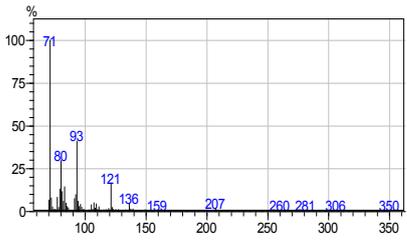
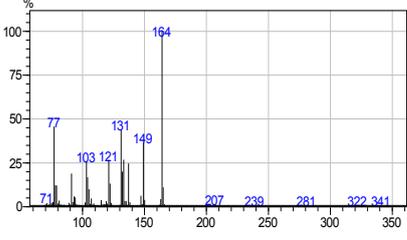
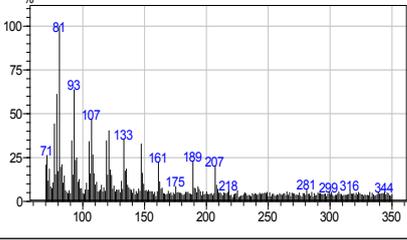
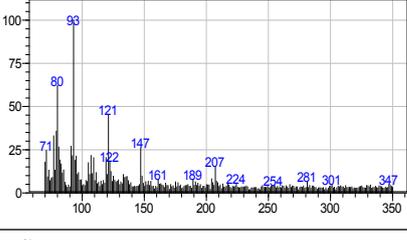
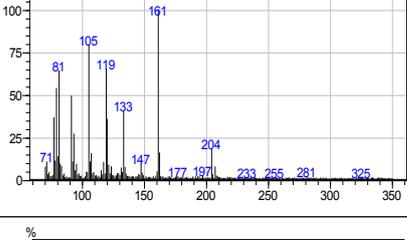
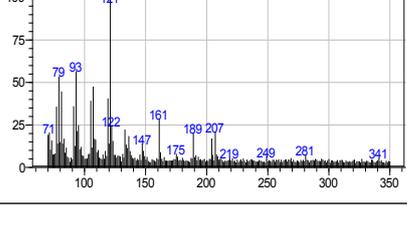
Компонентный состав эфирного масла *O. basilicum* L. представлен в таблице 2.

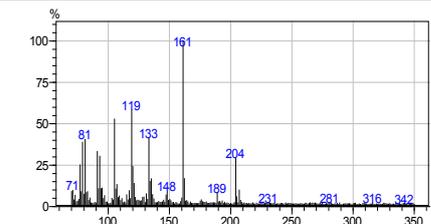
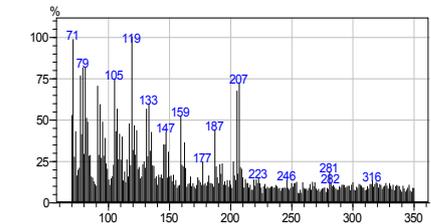
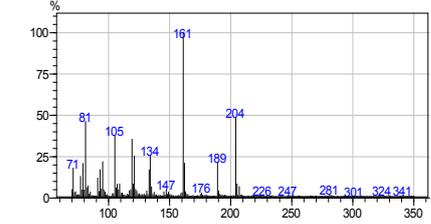
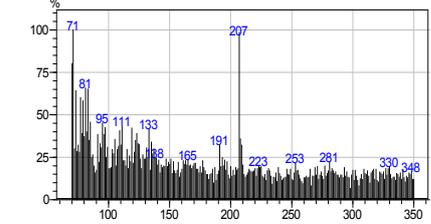
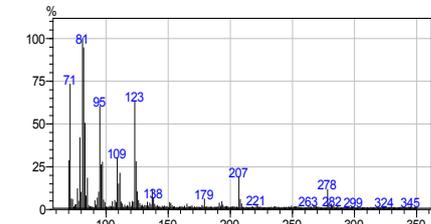
Таблица 2

Компонентный состав эфирного масла *O. basilicum* L.

Table 2

The component composition of the *O. basilicum* L. essential oil

Ret. time	Mass-spectra	Base peak, m/z	Compound	Concentration, %
11.416		71,05	beta-Linalool (allo-Ocimenol)	18,03
22.518		164,10	Eugenol	36,8
24.253		81,05	Beta-elemen	следы
27.147		23,05	7-epi-cis- sesquisabinene hydrate	следы
28.233		161,15	Germacrene D	6,1
28.853		121,15	alpha-acorenol	следы

29.560		161,15	4-epi-cubedol	следы
32.213		119,10	(-)-Spathulenol	следы
34.820		161,15	tau-Cadinol	следы
42.167		82,05	Phytol, acetate	30,6
43.687		81,05	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	8,5

Выводы:

Данные таблицы 2 показывают, что в н-гексановом извлечении *O. basilicum* L. присутствуют 11 компонентов, доминирующими из которых являются монотерпеновый спирт – β -линалоол, фенол – эвгенол и сесквитерпен – гермакрен D. Кроме того в значительных количествах присутствуют высокомоле-

кулярные алифатические спирты, а именно фитол. Поскольку доминирующими терпенами являются линалоол и эвгенол, то исследованный образец можно отнести к линалоол-эвгенольному типу. Эвгенол существенно преобладает в сумме, поэтому в дальнейшем стандартизацию сырья *O. basilicum* L. можно проводить в пересчёте на данный компонент.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Лавренёва Г.В., Лавренёв В.К. Полная энциклопедия лекарственных растений. Том 1. СПб. : Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС», 1999. 736 с.
2. Соколов, С. Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.
3. Hussain A.I., Anwar F., Sheraz S.T.H. [et al.] Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations. *Food chemistry*. 2008. Vol. 108, №3. P. 986–995.
4. Joshi R.K. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum basilicum* L. (sweet basil) from Western Ghats of North West Karnataka, India. *Ancient Science of Life*. 2014. Vol. 33, №3. P 151–156.
5. Kathirvel P., Ravi S. Chemical composition of the essential oil from basil (*Ocimum basilicum* Linn.) and its in vitro cytotoxicity against HeLa and Hep-2 human cancer cell lines and NIH 3T3 mouse embryonic fibroblasts. *Nat. Prod. Res.* 2012. Vol. 26, №12. P. 1112-1118.
6. Oliveira J.S., Porto L.A., Estevam C.S. [et al.] Phytochemical screening and anticonvulsant property of *Ocimum basilicum* leaf essential oil. *Plant Med. Aromat.* 2009 Vol. 8. P. 195–202.
7. Zheljazkov V.D., Callahan A., Cantrell C.L. Yield and oil composition of 38 basil (*Ocimum basilicum* L.) accessions grown in Mississippi. *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56, №1. P 241-245.

REFERENCES:

1. Lavrenyova G.V., Lavrenyov V.K. The Complete Encyclopedia of Medicinal Plants. Volume 1. St. Petersburg. Publishing house "Neva"; M.: "Olma-Press", 1999. 736 p.
2. Sokolov S.Ya. Phytopharmacology and Phytotherapy: A Guide for Physicians. M.: Medical Information Agency, 2000. 976 p.
3. Hussain A.I., Anwar F., Sheraz S.T.H. [et al.] Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations. *Food chemistry*. 2008. Vol. 108, №3. P. 986–995.
4. Joshi R.K. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum basilicum* L. (sweet basil) from Western Ghats of North West Karnataka, India. *Ancient Science of Life*. 2014. Vol. 33, №3. P 151–156.
5. Kathirvel P., Ravi S. Chemical composition of the essential oil from basil (*Ocimum basilicum* Linn.) and its in vitro cytotoxicity against HeLa and Hep-2 human cancer cell lines and NIH 3T3 mouse embryonic fibroblasts. *Nat. Prod. Res.* 2012. Vol. 26, №12. P. 1112-1118.
6. Oliveira J.S., Porto L.A., Estevam C.S. [et al.] Phytochemical screening and anticonvulsant property of *Ocimum basilicum* leaf essential oil. *Plant Med. Aromat.* 2009 Vol. 8. P. 195–202.
7. Zheljazkov V.D., Callahan A., Cantrell C.L. Yield and oil composition of 38 basil (*Ocimum basilicum* L.) accessions grown in Mississippi. *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56, №1. P 241-245.

УДК

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-104-

Автина Т.В.,
Куликов А.Л.,
Покровский М.В.

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ
МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИМАТИНИБА
В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРО-
МЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ**

Автина Татьяна Валерьевна,

кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии
Медицинского института,
НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005
e-mail: avtina_t@bsu.edu.ru

Куликов Александр Леонидович,

аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института,
НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005
e-mail: kulikov@bsu.edu.ru

Покровский Михаил Владимирович,

доктор медицинских наук, профессор; Медицинского института,
НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005
e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

Аннотация

Разработан метод количественного определения противоопухолевого средства – ингибитора протеинкиназы в плазме крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Аналитический диапазон метода составил от 0,03 до 3,83 мкг/мл в плазме крови. Метод применен для изучения биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата, содержащего в качестве активного фармацевтического ингредиента иматиниб, в сравнении с референтным.

Ключевые слова: иматиниб; плазма крови; высокоэффективная жидкостная хроматография; масс-спектрометрический детектор; валидация.

UDC

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-104-

*Avtina T.V.,
Kulikov A.L.,
Pokrovsky M.V.*

**DEVELOPMENT AND VALIDATION
OF METHODS OF QUANTITATIVE
DETERMINATION OF IMATINIB
IN THE BLOOD PLASMA BY HIGH
PER-FORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY WITH MASS
SPECTROMETRIC DETECTION**

Avtina Tatyana Valerievna

PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Department of Pharmacology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: avtina_t@bsu.edu.ru

Kulikov Aleksandr Leonidovich

Postgraduate Student, Department of Pharmacology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: kulikov@bsu.edu.ru

Pokrovsky Mikhail Vladimirovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Department of Pharmacology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

The authors have developed a method of quantitative determination of an antitumor agent – a protein kinase inhibitor in the blood plasma by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. The analytical method range was from 0.03 to 3.83 g / ml in plasma. The method was used for the bioequivalence study of the reconstituted medicine containing imatinib as an active pharmaceutical ingredient compared with the reference.

Keywords: imatinib; blood plasma; high performance liquid chromatography; Mass spectrometric detector; validation.

Иматиниба мезилат – ингибитор протеинтирозинкиназы (рис. 1). В основе клинической эффективности иматиниба лежит ингибирование BCR-ABL-киназы. На первых этапах доклинических и клинических исследований была доказана эффективность фармацевтической субстанции, а впоследствии и референтного препарата, для лечения Ph-позитивного хронического миелоидного лейкоза в любой фазе. Впоследствии препарат был одобрен для лечения больных с KIT (CD117)-позитивными неоперабельными и/или метастатическими стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта [3, 4]. В настоящее время FDA одобрило новое показание к применению препарата Гливек – для лечения детей с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (Ph +) [6]. В связи с клинической значимостью рассматриваемого препарата, разработка и вывод на фармацевтический рынок воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих иматиниб, является актуальным.

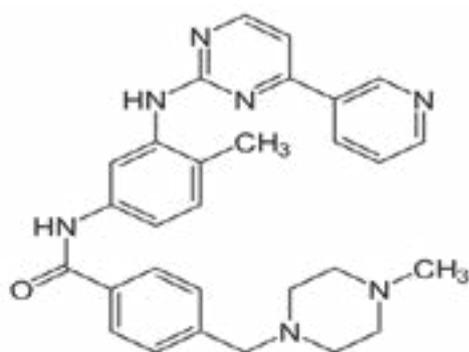


Рис. 1. Иматиниб
Fig. 1. Imatinib

В связи с ФЗ «Об обращении лекарственных средств», одним из разделов регистрационного досье, подаваемого для регистрации воспроизведенного лекарственного препарата, должен быть отчет о проведении исследований его биоэквивалентности [2]. В настоящее время метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) является эталонным для качественной и количественной оценки аналита в плазме при проведении данного исследования.

В связи с изложенным целью работы явилась разработка и валидация методики количественного определения иматиниба методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Экспериментальная часть.

В работе использовали следующие реактивы: иматиниб, дазатиниб (ф. Sigma), ацетат аммония (ф. Merck), метанол (ф. Merck), ацетонитрил для градиентной хроматографии (ф. Merck), вода очищенная и деионизированная с помощью системы «Gene Pure» (Thermo Scientific, США).

Определение иматиниба в биологической жидкости (плазма крови человека) проводили на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 RS LC (Thermo Fisher Scientific, США), оснащенным вакуумным дегазатором, градиентным насосом, автосемплером, термостатом колонок. Детекцию аналита проводили на масс-спектрометре Velos Pro (Thermo Scientific, США) с ионизацией в нагреваемом электроспрее (H-ESI-II).

Пробоподготовка.

С применением стандартных образцов дазатиниба и иматиниба (ф. Sigma) были приготовлены их исходные растворы в 20% растворе ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоте в концентрациях 0,0016% и 0,04%, соответственно. Путем серийного разведения исходного раствора иматиниба были получены его рабочие растворы для построения калибровочной кривой (в концентрациях от 0,03 мкг/мл до 3,83 мкг/мл в плазме) и образцов контроля качества (0,1 мкг/мл; 1,8 мкг/мл и 3 мкг/мл в плазме).

Для приготовления указанных растворов к 600 мкл плазмы прибавляли по 50 мкл 1% водного раствора муравьиной кислоты, 50 мкл раствора внутреннего стандарта, 50 мкл соответствующего исходного раствора иматиниба и 700 мкл ацетонитрила. Для приготовления бланка к плазме вводили 50 мкл 1% водного раствора муравьиной кислоты и 700 мкл ацетонитрила.

ВЭЖХ-МС/МС.

Хроматографическое разделение осуществляли на колонке размером 50×2,1 мм, заполненной обращённо-фазовым сорбентом C18 с размером частиц 1,7 мкм (ACQUITY

UPLC ВЕН С18) при температуре 45 °С. Хроматографический анализ проводили с использованием системы UltiMate 3000 RS LC

сопряженной с масс-спектрометрическим детектором в изократическом режиме при следующих хроматографических условиях:

Параметры ВЭЖХ	
Колонка:	ACQUITY UPLC ВЕН размером 50×2,1 мм, заполненная обращённо-фазовым сорбентом С18 с размером частиц 1,7 мкм
Температура колонки (°С):	45
Объем пробы (мкл):	2 мкл
Подвижная фаза:	метанол:0,01М раствор ацетата аммония в воде (1:1)
Скорость потока (мл/мин):	0,4
Ориентировочные времена удерживания (мин):	Иматиниб – 2; Дазатиниб – 3.
Время инъекции (мин):	6

Исследуемые аналиты в плазме детектировали с применением масс-спектрометрического детектора Velos Pro – двухкамерная линейная квадрупольная ионная ловушка низкого и высокого давления с ионизацией

в нагреваемом электроспрее (H-ESI-II) с технологией двойной десольвационной зоной. Сканирование осуществляли по селективно выбранным ионам (SIM). Параметры работы детектора представлены ниже:

Параметры масс-спектрометра:	
Инструмент:	Velos Pro (Thermo Scientific, США)
Тип ионизации:	H-ESI
Полярность:	Иматиниб «+»; Дазатиниб «+».
Переход масс:	Иматиниб 494.3 →394.3; Дазатиниб 488.0→401.2.
Энергия коллизии:	Иматиниб – 29; Дазатиниб – 35.
Напряжение на источнике (V):	Иматиниб – 4500; Дазатиниб – 5500.
Температура источника (°С):	Иматиниб – 300 ; Дазатиниб – 300.
Температура капилляра (°С):	Иматиниб – 350; Дазатиниб – 350.
Sheath gas pressure (Arb):	Иматиниб – 40; Дазатиниб – 40.
Aux gas pressure (Arb):	Иматиниб – 15; Дазатиниб – 15
S-lens RF level (%):	Иматиниб – 63,5; Дазатиниб – 60,6.

Результаты и обсуждение:

Применение в методике колонки ACQUITY UPLC ВЕН размером 50 × 2,1 мм, заполненной обращённо-фазовым сорбентом С18 с размером частиц 1,7 мкм позволило получить удовлетворительную форму пиков иматиниба и дазатиниба. Хроматографическая система считалась пригодной при выполнении следующих критериев: относительное стандартное отклонение отношения площадей определяемых пиков к пику внутреннего стандарта, рассчитанное по шести последовательным хрома-

тограммам раствора одной концентрации – не более 7 %; фактор асимметрии пиков иматиниба и дазатиниба – не более 2,2; эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику иматиниба – не менее 1000 теоретических тарелок; соотношение сигнал/шум для раствора на уровне нижнего предела количественного определения (НПКО) не менее 10:1. Хроматограммы дазатиниба (внутренний стандарт) и иматиниба с концентрацией в плазме на уровне НПКО (0,03 мкг/мл в плазме) представлены на рис. 2.

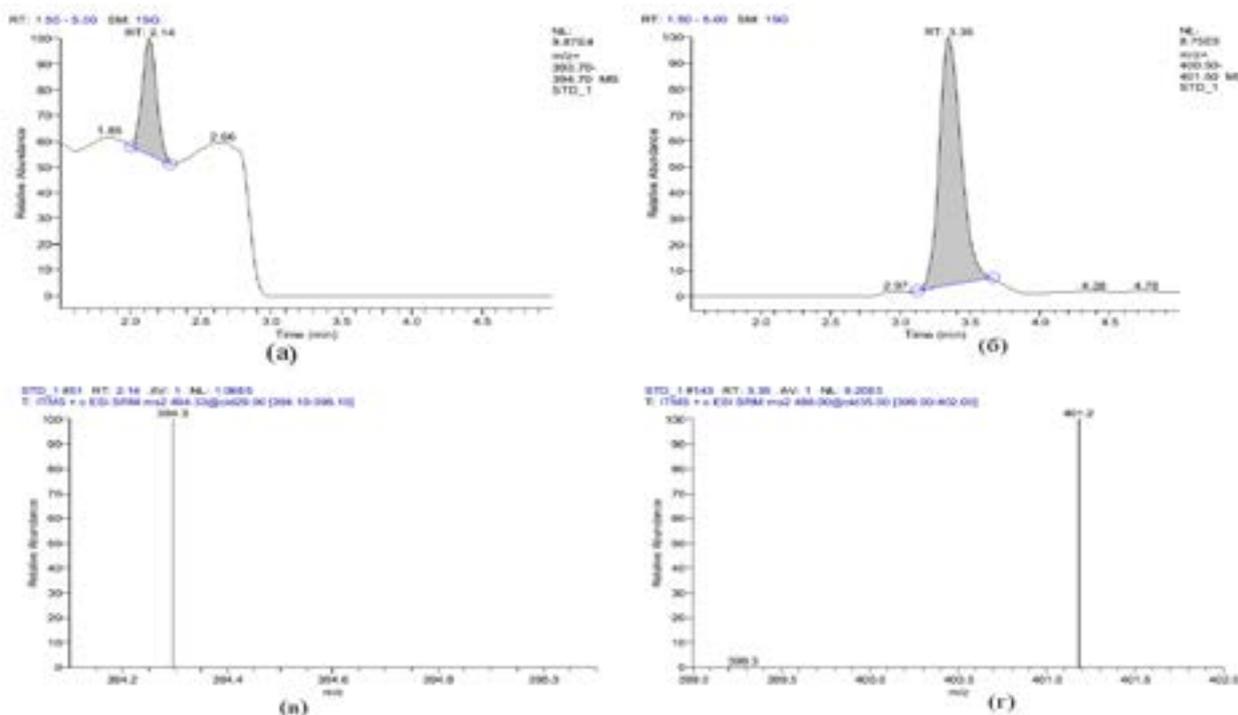


Рисунок 2. Хроматограммы и масс-спектры иматиниба (рис. 2а и 2в) и дазатиниба (рис. 2б и 2г) в плазме

Figure 2. Chromatography and mass spectra of imatinib (Fig. 2a and 2b) and dasatinib (Fig. 2b and 2d) in plasma

Валидацию аналитического метода проводили в соответствии с отечественными и зарубежными требованиями, предъявляемыми к биоаналитическим методикам по следующим показателям: селективность, матричный эффект, линейность, нижний предел количественного определения, линейность, специфичность, прецизионность, воспроизводимость [1, 4].

Для того, чтобы избежать нарушения линейности градуировочной зависимости, связанной с влиянием компонентов биологической матрицы на ионизацию в масс-спектрометрии одним из важных этапов при разработке и валидации методик в плазме крови, является из-

учение матричного эффекта. Указанный показатель исследовали на шести образцах биологической матрицы различных доноров. Значения коэффициента вариации (CV) нормализованных матричных факторов для шести различных матриц на нижнем и верхних уровнях концентраций не превышало 15% и, составили 12,8% и 5,1%, соответственно.

Для построения градуировочной кривой (рис. 3) использовали рабочие растворы на семи уровнях концентраций в трех повторностях, бланк (чистая матрица) и бланк с внутренним стандартом (матрица без введения аналита, но с добавлением внутреннего стандарта).

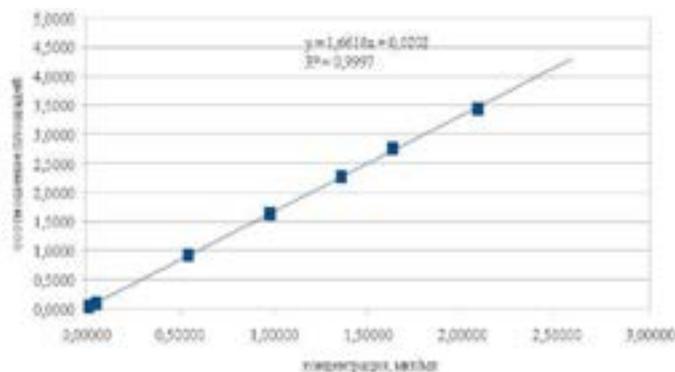


Рисунок 3 – Линейность методики определения иматиниба в диапазоне концентраций от 0,03 до 3,8 мкг/мл

Figure 3. Linearity methods for determining imatinib concentrations ranging from 0.03 to 3.8 mcg / ml

Извлеченные стандарты иматиниба из плазмы позволили получить линейную калибровочную кривую в динамическом диапазоне от 0,03 до 3,83 мкг в 1 мл биологического объекта с коэффициентом R^2 равным 0,9997. Ни одна из ошибок не превышала допустимых пределов – не более 20% для раствора НПКО, и не более 15% - для остальных концентраций.

Правильность методики оценивали на образцах биологической матрицы с добавле-

нием известных количеств аналита на уровнях концентраций: НПКО, нижний контроль качества (НКК), средний контроль качества (СКК) и верхний контроль качества (ВКК), которые получали независимо от растворов, приготовленных для подтверждения линейности методики. Правильность выражали в процентах от номинального значения иматиниба. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Правильность определения иматиниба в плазме

Table 1

The correctness of the definition of imatinib plasma

Уровень концентрации раствора	$C_{\text{введ}},$ мкг/ мл	Цикл 1		Цикл 2		Цикл 3		Цикл 4	
		$C_{\text{найд}},$ мкг/мл	CV, %	$C_{\text{найд}},$ мкг/ мл	CV, %	$C_{\text{найд}},$ мкг/ мл	CV, %	$C_{\text{найд}},$ мкг/ мл	CV, %
НПКО	0,030	0,0277	9,7	0,0304	9,0	0,0270	5,0	0,0332	2,0
		0,0316		0,0311		0,0302		0,0339	
		0,0300		0,0258		0,0292		0,0349	
		0,0333		0,0295		0,0278		0,0333	
		0,0260		0,0331		0,0303		0,0338	
НКК	0,100	0,1054	8,4	0,0968	3,9	0,0885	1,8	0,0934	3,1
		0,0919		0,0895		0,0884		0,0948	
		0,1132		0,0870		0,0885		0,0931	
		0,0946		0,0918		0,0902		0,0998	
		0,1008		0,0916		0,0922		0,0930	
СКК	1,80	1,8385	2,2	1,9570	3,6	1,8740	3,1	1,7862	2,2
		1,7426		1,7764		1,9424		1,7001	
		1,8330		1,8527		1,9452		1,7612	
		1,7980		1,8449		1,9052		1,7258	
		1,7811		1,8252		1,8051		1,7847	
ВКК	3,00	2,9017	2,8	2,9674	4,8	2,7971	3,8	2,8513	2,7
		2,9098		3,0135		2,7798		2,9256	
		2,7624		2,7706		2,6126		2,7188	
		2,7584		2,6888		2,6625		2,8653	
		2,9072		2,9214		2,8663		2,8373	

Для проведения теста прецизионность проводили шесть повторных измерений концентрации (НПКО, НКК, СКК, ВКК) иматиниба в одном и том же образце по вышеописанной методике в четырех разных цикла.

Все результаты были близки между собой (табл. 2).

Таблица 2

Прецизионность методики определения иматиниба в плазме

Table 2

Precision of methods for determining imatinib in plasma

Рас- твор	$C_{\text{найд ср'}}$ мкг/мл	$C_{\text{найд ср'}}$ мкг/мл	$C_{\text{найд ср'}}$ мкг/мл	$C_{\text{найд ср'}}$ мкг/мл	CV,%	Критерий приемлемости
	день 1	день 2	день 3	день 4		
НПКО	0,0297	0,0300	0,0289	0,0338	7,2	не более 20 %
НКК	0,1012	0,0914	0,0896	0,0948	5,4	не более 15 %
СКК	1,7986	1,8513	1,8944	1,7516	3,4	не более 15 %
ВКК	2,8479	2,8723	2,7437	2,8397	2,0	не более 15 %

Таким образом, разработанная методика количественного определения иматиниба в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

проста в исполнении, соответствует требованиям валидационных характеристик и достоверно позволяет определять иматиниб в плазме крови в концентрациях от 0,03 мкг/мл до 3,83 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Миронов А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств, Т. I. М.: Гриф и К, 2013. 322 с.
2. Федеральный закон РФ от 12 апреля 201 (ред. от 13.07.2015 г.) №61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета от 14 апреля 2010 г. №5157.
3. Gomes AL, Bardales RH Molecular analysis of c-KIT and PDGFRA in GISTs diagnosed by EUS // Am J Clin Pathol. 2007. Jan; 127(1). P. 89-96.
4. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U. S. Government Printing Office, Washington, DC (2001).
5. Joensuu H, et al. Twelve vs. 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract No. LBA1. June 5, 2011.
6. Pediatric oncology subcommittee of the oncology drugs advisory committee (ODAC) meeting [Электронный ресурс] URL: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm330208.pdf> (дата обращения 03.12.2015).

REFERENCES:

1. Mironov A.N. The Guidelines for Expertise of Medicines, T. I. M.: Grif and K, 2013. 322 p.
2. The Federal Law of April 12, 201 (ed. of 07.13.2015) №61 of the Federal Law "On Circulation of Medicines" // Rossiiskaya Gazeta, April 14, 2010 №5157.
3. Gomes AL, Bardales RH Molecular analysis of c-KIT and PDGFRA in GISTs diagnosed by EUS // Am J Clin Pathol. 2007. Jan; 127 (1). P. 89-96.
4. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Government Printing Office, Washington, DC (2001).
5. Joensuu H, et al. Twelve vs. 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII / AIO). 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract No. LBA1. June 5, 2011.
6. Pediatric oncology subcommittee of the oncology drugs advisory committee (ODAC) meeting [electronic resource] URL: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm330208.pdf> (date of access December 3, 2015).

UDC 616-056.7

DOI:10.18413/2313-8955-2015-112-117

*Nagorniy V.A.,
Trunova R.B.,
Mukhina T.S.,
Khabibullin R.R.,
Tverskoi A.V.*

RARE CASE OF TYPE II GLYCOGEN STORAGE DISEASE

Nagorniy Vladimir Alekseevich, *PhD in Medicine, Associate Professor
Head of the Pathological Bureau of Belgorod Region*

8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia

e-mail: opab@belnet.ru

Trunova Rimma Borisovna, *Head of Department of Children's Pathology
Pathological Bureau of Belgorod Region*

8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia

e-mail: opab@belnet.ru

Mukhina Tatiana Sergeevna, *PhD in Medicine, Associate Professor
Head of Department of Immunohistochemistry*

The Pathological Bureau of Belgorod Region

8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia

e-mail: vlfy1972@mail.ru

Khabibullin Ruslan Ravilievich, *Head of Department of Oncomorphology
The Pathological Bureau of Belgorod Region*

8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia

e-mail: opab@belnet.ru

Tverskoi Aleksei Vladimirovich, *PhD in Medicine, Associate Professor
Department of Human Anatomy of the Medical Institute*

Belgorod State National Research University

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: tverskoy@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

The article presents information about a rare case of Pompe disease. It is a glycogen storage disease. Pompe disease is a rare autosomal recessive disorder caused by deficiency of acid α -glucosidase (acid maltase deficiency). The defect of this enzyme leads to the accumulation of glycogen in the lysosomes of various tissues, with the development of the most pronounced changes in the skeletal muscles, myocardium and liver. During the third screening of a pregnant woman, the ultrasonography of the fetus's heart revealed the myocardial hypertrophy of the left ventricle perceived as posthypoxic. After delivery, the newborn underwent the ultrasound examination and molecular genetic studies. Firstly, the hepatomegaly and cardiomegaly were diagnosed. Then an infantile form of Pompe disease was found. The patient got enzyme replacement therapy without positive result. The death occurred at the age of 2 years and 5 months as a result of cardiovascular disease failure. Macroscopically, the sizes of the internal organs were increased. The microscopic examination demonstrated glycogen deposition in the myocardium, skeletal muscles, mucous membranes of the organs of the gastrointestinal tract, liver, kidney, spleen and adrenal glands.

Keywords: cardiomegaly; type II glycogenosis; glycogen storage disease; Pompe disease.

УДК 616-056.7

DOI:10.18413/2313-8955-2015-112-117

Нагорный В.А.,
Трунова Р.Б.,
Мухина Т.С.,
Хабибуллин Р.Р.,
Тверской А.В.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГЛИКОГЕНОЗА II ТИПА

Нагорный Владимир Алексеевич, начальник Белгородского областного патологоанатомического бюро, кандидат медицинских наук, доцент
ОГКУЗ особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро»,
ул. Некрасова, 8/9, г. Белгород, 308007, Россия
E-mail: opab@belnet.ru

Трунова Римма Борисовна, заведующая отделением детской патологии
ОГКУЗ особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро»,
ул. Некрасова, 8/9, г. Белгород, 308007, Россия
E-mail: opab@belnet.ru

Мухина Татьяна Сергеевна, заведующая отделением иммуногистохимии
ОГКУЗ особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро»,
ул. Некрасова, 8/9, г. Белгород, 308007, Россия
E-mail: vffyu1972@mail.ru

Хабибуллин Руслан Равильевич, заведующий отделением онкоморфологии
ОГКУЗ особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро»,
ул. Некрасова, 8/9, г. Белгород, 308007, Россия
E-mail: opab@belnet.ru

Тверской Алексей Владимирович, заведующий кафедрой анатомии человека,
кандидат медицинских наук, доцент
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет» (НИУ БелГУ),
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия
E-mail: tverskoy@bsu.edu.ru

АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные о редкой форме болезней накопления II типа – болезни Помпе. Болезнь Помпе – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное врожденной недостаточностью кислой α -глюкозидазы (кислой мальтазы). Дефект этого фермента приводит к накоплению неметаболизированного гликогена в лизосомах различных органов и тканей, с развитием наиболее выраженных изменений в скелетных мышцах, миокарде и печени. Во время 3 планового скрининга беременной женщины при УЗИ сердца плода была диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка, расцененная как постгипоксическая. У новорожденного были диагностированы гепатомегалия и кардиомегалия. После молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз инфантильной формы болезни Помпе. Проводилась ферментозамещающая терапия препаратом «Муозуте», однако заболевание прогрессировало, смерть наступила в возрасте 2-х лет и 5-ти месяцев от сердечно-сосудистой недостаточности. Макроскопически отмечалось увеличение внутренних органов в размерах. При микроскопическом исследовании выявлены обширные отложения гликогена в миокарде, скелетных мышцах, слизистых оболочках полых органов, печени, почках, селезенке, артериях и надпочечниках.

Ключевые слова: гликогеноз II типа; болезнь Помпе; кардиомегалия.

The article presents some information about a rare case of Pompe disease. Pompe disease is a rare autosomal recessive disorder caused by deficiency of acid α -glucosidase (acid maltase deficiency). It is glycogen storage disease.

The infantile form is characterized by acute course (duration). It manifests itself and leads to the death during the first year of life. The most frequent causes of death include pulmonary infections and cardiovascular failure.

The second (latest) form of the disease starts at the adolescent age. It is characterized by the absence of severe heart lesions and relatively positive prognosis. The major symptoms are the lesions of skeletal muscles. Death is caused by pulmonary failure [4].

Like many other rare genetic diseases, the data about the incidence of Pompe disease greatly differs from 1:14000 to 1:300000 [2], the infantile form being typical for Afro-Americans, South China and Taiwan, while the latent form – for Holland. Total incidence of the Pompe disease is 1:400000 [1, 3].

The clinical case under study is of great interest due to its rarity and, as a result, the absence of thorough description of pathological changes in different organs and tissues.

A Clinical case

The baby-girl was born from the second full term pregnancy in the incest marriage, with her parents being cousins. The body weight was 3430 grammes. The pregnancy was characterized by the chronic fetoplacental deficiency and intrauterine chronic hypoxia. During the third planned screening, the myocardial hypertrophy was found, which was confined after he birth.

Two weeks later, the examination showed the myocardial hypertrophy increasing (right ventricle – 5.2 mm, interatrial septum – 5.7, posterior wall of the left ventricle – 8 mm). When the baby was 4 weeks old, the interatrial septum became 12 mm, and the posterior wall of the left ventricle – 9 mm. The baby had a bad suckling, frequent possetting (regurgitation), tiredness, weakness, and gained no weight. The medical therapy had no result.

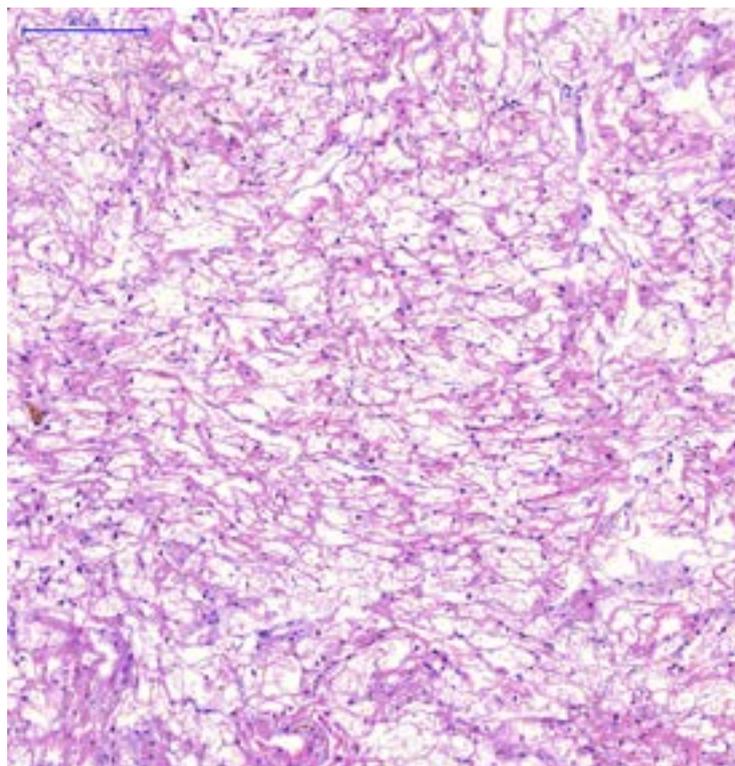
At the age of 3 months, in Moscow, the molecular genetic method revealed Pompe

disease. The girl underwent enzyme therapy with Myozyme with hardly any results.

When she was 2.1 years old, she suffered food aspiration followed by running temperature. The diagnosis of pneumonia was not confirmed, but the antibacterial therapy was performed with the small effect. On the third day, the patient was given artificial pulmonary ventilation due to increasing respiratory failure. On the fourth day, tracheostomy was performed. In spite of the therapy the state was worsening and the patient died on the 75 day after admission to hospital.

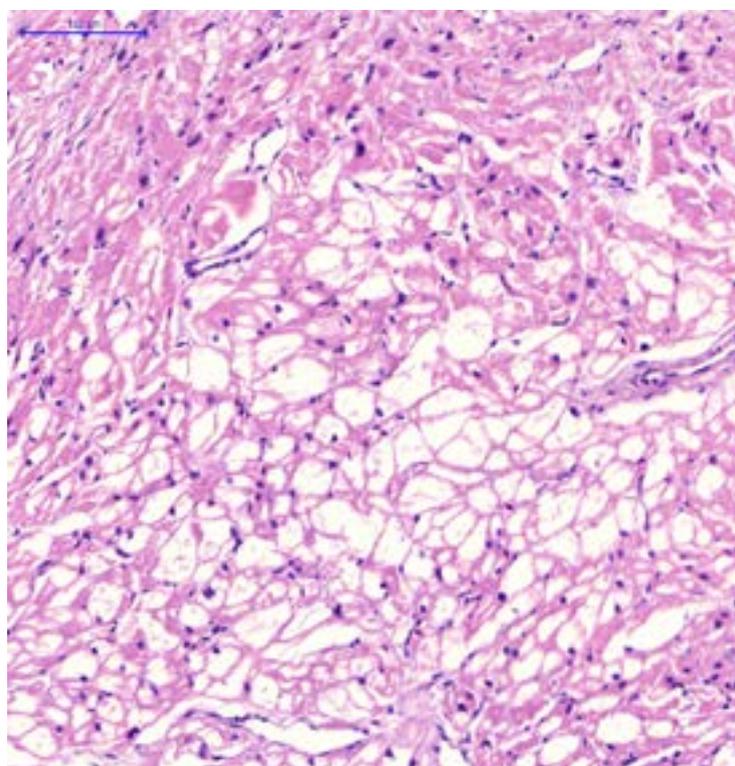
During the morphological examination, the deformation of the left part of the thorax was revealed (in the IV-V intercostal space on the midclavicular line). The heart was enlarged, ball-like, occupied the greatest part of the anterior mediastinum, weighed 120 grammes. The myocardium of the right ventricle was 0,5 cm (N-0,25). The left ventricle was very hypertrophic, its cavity was narrow and small, the myocardium was 3,0 cm (N-0,79). The papillary muscles were very thick, chordate tendineae were shortened. The perimeter of the mitral valve was 45 mm. The endocardium of the left atrium was whitened and thickened up to 1,0 mm. On cutting the myocardium, it was dim and red-brown, with scattered whitened spots 0,3-0,5 cm in size. The interventricular septum was 1,5 sm.

The microscopically large areas of the cardiomyocytes with glycogen deposits are seen (Fig. 1). The nuclei are small and removed to the peripheral part of cells. The relatively normal cardiomyocytes are rare, hypertrophic with bright eosinophilic cytoplasm containing light big vacuoles. Their nuclei are deformed, different in form and size, located peripherally. The coronary arteries are narrowed with evident sclerotic changes. In some parts of the left ventricle, some small areas of fibrosis with full blood capillaries surrounded by hypertrophic cardiomyocytes are found. Occasional ischemic and necrobiotic lesions of cardiomyocytes without clearly seen cells reaction were identified (Fig. 2).



**Рисунок 1. Диффузные отложения гликогена в кардиомиоцитах.
Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×100.**

Figure 1. Diffuse glycogen deposits in cardiomyocytes (H&E stain, ×100).



**Рисунок 2. Отложения гликогена в кардиомиоцитах. Очаговый мелкоочаговый кардиосклероз. Атрофические-гипертрофические изменения кардиомиоцитов.
Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×200.**

Figure 2. Diffuse glycogen deposits in cardiomyocytes. Local cardiosclerosis. Atrophic and hypertrophic changes of the cardiac muscle (H&E stain, ×200).

No evident signs of lesions in other organs were discovered, except a severe edema of the mucous membrane of the gastrointestinal tract and the respiratory system. However, in histological examination, there were found total diffuse deposits of glycogen in the cell cytoplasm of the muscular coat of the pharynx and esophagus, as well as in the skeletal muscles, surrounding the salivary glands, in those of pelvis, tongue, and diaphragm (Fig. 3). Clinically

these signs showed themselves in swallow disturbance, breathing and muscle weakness.

Diffuse glycogen deposits were found in zona glomeruloza and zona fasciculate of the suprarenal cortex. The liver was flabby and red-brown in color. Microscopically, the normal histological structure of the liver was not found. The cytoplasm of hepatocytes was filled with the deposits of glycogen (Fig. 4). The nuclei themselves were small and atrophic.

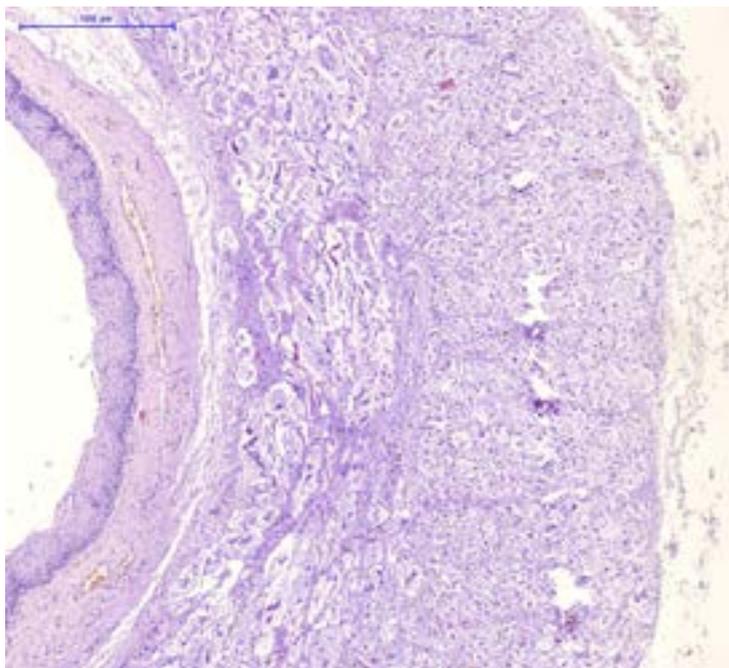


Рисунок 3. Отложения гликогена в мышечной оболочке пищевода. Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×100.

Figure 3. Glycogen deposits in the muscular coat of esophagus (H&E stain, ×100).

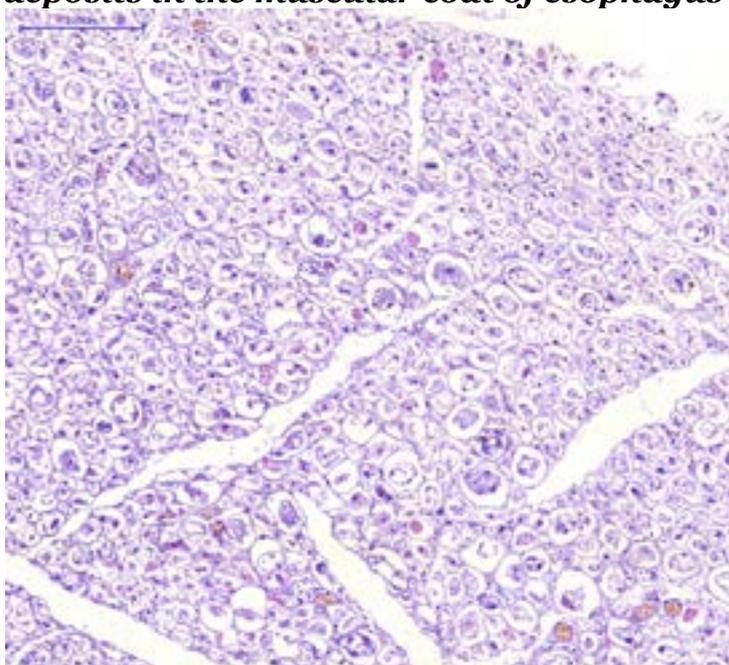


Рисунок 4. Диффузные отложения гликогена в миоцитах скелетных мышц. Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×100.

Figure 4. Diffuse glycogen deposits in the skeletal muscle (H&E stain, ×100).

The microscopic examination revealed evident dilatation of capillaries and arteries of small diameter with thickened walls. On separate spots, there was diapedesis around capillaries. Inter-alveolar septa of lungs were full blooded, some of them were thin and broken. Macrophages, leucocytes and pale-pink substance were seen in the alveoli.

Diagnosis. Glycogenosis of Type II, infantile form with diffusive glycogen deposits in the heart, suprarenal gland, tongue, esophagus, diaphragm, and skeletal muscles.

Complications. Cardiomegaly, left and right ventricle hypertrophy with multiple areas of car-

diosclerosis, ischemia, subendocardial necrosis. Lungs hypertension: thickening of the lungs vessels, perivascular diapedesis, pulmonary edema. Wave-like degeneration of cardiomyocytes. Microfocal pneumonia. General neonatal hypotrophy.

Accompanying diseases. Hypoplasia of the suprarenal gland, thymus, and spleen. Microfocal productive sialoadenitis.

Thus, the 2.5 year old patient had Type II glycogenosis (Pompe disease) followed by heart, skeletal muscles, and internal organ lesion, which caused the heart failure and arrhythmias asystolia and finally death.

REFERENCES:

1. Ausems M.G., Verbiest J., Hermans M.P., et al. Frequency of glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86: 11-6.
2. Hirschorn R., Reuser A.J.J., Glycogen storage disease type II: acid alphaglucoSIDase (acid maltase) deficiency. In: C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly. et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. NY: McGraw Hill, 2001; 3389-420.
3. Martiniuk F., Chen A., Mack A., et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998; 79: 69-72.
4. Priya Sunil Kishnani, R. Rodney Howell Pompe disease in infants and children. *The Journal of Pediatrics* 2004; 144: S35-S43.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ausems M.G., Verbiest J., Hermans M.P., et al. Frequency of glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86: 11-6.
2. Hirschorn R., Reuser A.J.J., Glycogen storage disease type II: acid alphaglucoSIDase (acid maltase) deficiency. In: C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly. et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. NY: McGraw Hill, 2001; 3389-420.
3. Martiniuk F., Chen A., Mack A., et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998; 79: 69-72.
4. Priya Sunil Kishnani, R. Rodney Howell Pompe disease in infants and children. *The Journal of Pediatrics* 2004; 144: S35-S43.

УДК 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-118-130

Корниенко И.В.,
Новиков О.О.,
Писарев Д.И.,
Малютина А.Ю.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСТРАГИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СПИРТА ЭТИЛОВОГО ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ПЛОДОВ *JUNIPERUS COMMUNIS L.*

Корниенко Ирина Вячеславовна, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: indina@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Писарев Дмитрий Иванович, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Малютина Анастасия Юрьевна, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

Аннотация

Одним из растений, которое уже на протяжении долгого времени не попадает во внимание исследователей, является можжевельник обыкновенный - *Juniperus communis* L. Результаты изучения фармацевтического рынка фитопрепаратов свидетельствуют об отсутствии лекарственных средств из указанного растения. *J. communis* L. позиционируется как эфиромасличное растение, однако в суммарном фармакологическом эффекте растения участвует полифенольный комплекс, который изучен недостаточно полно. В литературе также отсутствуют сведения об оптимальном растворителе, способном наиболее полно извлекать комплекс полифенольных соединений. Изучен химический состав плодов *J. communis* L. с помощью метода обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено наличие 19 компонентов флавоноидной структуры. Основными компонентами являются гликозиды апигенина, скутелляреина и бифлавоноиды. Проведён сравнительный анализ экстрагирующей способности спиртов для извлечения флавоноидов *J. communis* L. Установлено, что спирт этиловый 95% наиболее полно извлекает гликозиды апигенина. Спирт этиловый 40% концентрации, лучше извлекает гликозиды скутелляреина. Бифлавоноиды активнее переходят в разбавленный спирт. Равномерный выход всех групп флавоноидов наблюдается при экстракции спиртом этиловым 70% концентрации. Наибольший суммарный выход флавоноидов наблюдается при экстракции 95% спиртом этиловым. По результатам исследований сделан вывод, что наиболее подходящим экстрагентом для флавоноидов плодов *J. communis* L. является спирт этиловый 95%.

Ключевые слова: плоды можжевельника; флавоноиды; экстракция; обращённо-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография.

UDC 615.322: 615.071: 615.074

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-5-118-130

*Kornienko I.V.,
Novikov O.O.,
Pisarev D.I.,
Malyutina A.Yu.*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE
EXTRACTION ABILITY OF ETHYL ALCOHOL
DIFFERENT CONCENTRATIONS
TO ISOLATE A COMPLEX OF FLAVONOIDS
FROM JUNIPERUS COMMUNIS
L. FRUITS**

Kornienko Irina Vyacheslavovna, Assistant Lecturer
Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: indina@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich, Head of department of Pharmaceutical Chemistry
and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor
Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Pisarev Dmitri Ivanovich, Associate Professor, Doctor of Pharmacy, Associate Professor
Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

Malyutina Anastasia Yurievna, Senior Lecturer, PhD of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

One of the plants, which have for a long time does not get the attention of researchers is the common juniper - *Juniperus communis* L. The results of the study of the pharmaceutical market of herbal remedies, indicate the absence of drugs of said plant. *J. communis* L. positioned as aromatic plants, but in the overall pharmacological effects of the plants involved polyphenol complex that is not fully understood. The literature also lacks information about the optimal solvent capable of removing the most complete range of polyphenolic compounds. The chemical composition of the fruit *J. communis* L. converted via Method-phase high performance liquid chromatography. The presence of 19 components of the flavonoid structure. The main components are glycosides of apigenin, and skutellyareina biflavonoidy. The comparative analysis of the extraction ability of alcohol to extract flavonoids *J. communis* L. It was found that ethyl alcohol 95% more fully extract apigenin glycosides. Ethyl alcohol concentration of 40%, better glycosides extracts skutellyareina. Biflavonoidy increasingly moving into dilute alcohol. Uniform output of all groups flavonoid extraction observed in 70% ethyl alcohol concentration. The highest total yield of flavonoids the extraction is observed when 95% ethyl alcohol. According to the research concluded that the most appropriate extractant for the fruits of flavonoids *J. communis* L. is 95% ethyl alcohol.

Keywords: fructus *Juniperi*; flavonoids; extraction; converted-phase high performance liquid chromatography.

Введение. Подавляющее количество лекарственных средств, применяющихся в современной медицине, приходится на соединения, изготавливаемые методами органического синтеза. Однако растения по-прежнему продолжают оставаться важнейшим источником сырья для получения лекарственных препаратов. Причём удельный вес фитопрепаратов составляет 25 – 30% от аптечного ассортимента. Количество растительных препаратов с каждым годом возрастает, что свидетельствует об их значительном спросе вследствие экономической и терапевтической целесообразности. В процесс создания новых лекарственных растительных средств вовлекается всё большее количество растений, по причине появляющихся уточнённых данных об их химическом составе и клинических данных. Растущая потребность в растительных препаратах, свидетельствует о необходимости поиска новых сырьевых источников или более подробном изучении ранее известных. Одним из растений, которое уже на протяжении долгого времени не попадает во внимание исследователей, является можжевельник обыкновенный - *Juniperus communis* L. Результаты изучения фармацевтического рынка фитопрепаратов, свидетельствуют об отсутствии лекарственных средств из указанного растения. Однако, разнообразный химический состав, широкий спектр фармакологических свойств свидетельствуют об актуальности таких исследований. Известно, что *J. communis* L. позиционируется как эфиромасличное растение, поскольку основным классом, ответственным за проявление фармакологического эффекта являются терпены, состав которых в растении изучен достаточно подробно [4,5]. Наряду с терпенами в суммарном фармакологическом эффекте растения участвует полифенольный комплекс [1]. Среди полифенолов *J. communis* L. характерно наличие достаточно редких групп: 6-оксифлавононов и бифлавоноидов [2, 3]. Вместе с тем полифенольный комплекс данного объекта изучен в значительно меньшей степени, чем терпенов. В литературе также отсутствуют сведения об оптимальном растворителе, способном наиболее полно извлекать комплекс полифенольных соединений.

Учитывая вышесказанное, целью настоящего исследования явилось изучение хими-

ческого состава полифенолов плодов *J. communis* L. и подбор оптимального экстрагента для их извлечения.

Экспериментальная часть. В качестве объекта исследования использованы воздушно-сухие плоды *J. communis* L. Подготовку образцов для анализа проводили следующим образом. По 1,0 г измельчённых, воздушно-сухих плодов *J. communis* L. помещали в 3 плоскодонные колбы вместимостью 100 мл, в каждую добавляли по 25 мл спирта этилового в разных концентрациях: 95%, 70%, 40% и экстрагировали на ультразвуковой водяной бане при температуре 80°C в течении 2-х часов. Полученные извлечения фильтровали через бумажные фильтры в мерные колбы объёмами по 100 мл и операцию экстракции повторяли ещё 3 раза, каждый раз фильтруя извлечения в мерные колбы. Полученные таким образом 95%, 70% и 40% извлечения далее хроматографировали.

Хроматографические исследования проводили на хроматографическом приборе фирмы «Agilent Technologies 1200 Infinity» производства США с автоматическим прободборником Agilent 1200, вакуумным микродегазатором, градиентным насосом и термостатом той же серии. Электронные спектры поглощения регистрировали с помощью спектрофотометрического детектора с диодной матрицей серии Agilent 1200 (диапазон длин волн от 190 до 950 нм, кювета с длиной оптического пути 10 мм; объемом 13 мкл), шаг сканирования - 2 нм.

Для регистрации и обработки спектральных данных и хроматограмм использовали программное обеспечение «Agilent Chem Station».

Для приготовления подвижных фаз использовали следующие растворители: воду сверхчистую (для жидкостной хроматографии), спирт этиловый (по ГОСТ Р 51652), кислоту муравьиную (квалификация х.ч. по ГОСТ 61).

Эффективность колонки определяли вычислением числа теоретических тарелок N . Чем выше эффективность, тем больше эта величина и меньше расширение пика первоначально узкой полосы по мере продвижения ее через колонку, тем уже пик на выходе из колонки. В качестве оптимального критерия

эффективности колонки использована величина - не менее 5000.

Расчет числа теоретических тарелок проводили по формуле 1:

$$N = 5,545 \times \left(\frac{t_r}{\mu_{0.5}} \right)^2 \quad (1)$$

где t - время удерживания определяемого вещества мм;

$\mu_{0.5}$ - ширина на половине высоты пика, мм. Основным критерием оценки адекватного разделения соседних пиков служил коэффициент разделения R_s , который должен быть не менее 1,5 согласно Европейской Фармакопее. При этом пики должны быть разделены по базовой линии.

Коэффициент разделения пиков R_s вычисляли по формуле 2:

$$R_s = \frac{\Delta l}{\mu_{0.5(1)} + \mu_{0.5(2)}} \quad (2)$$

где Δl - расстояние между вершинами двух соседних пиков мм;

$\mu_{0.5(1)}, \mu_{0.5(2)}$ - ширина на половине высоты пиков двух компонентов мм.

Форму хромотографического пика, характеризующую перегрузку хромотографической колонки, определяли путём расчёта коэффициента асимметрии пика (T_f) по формуле 3:

$$T_f = \frac{\mu_{0.05}}{2 \times f} \quad (3)$$

где $\mu_{0.05}$ - ширина пика на высоте 5.0% от базовой линии (мм);

f - расстояние от начала пика на высоте 5.0% от базовой линии до перпендикуляра, проведенного из его вершины (мм).

Оптимальной величиной коэффициента асимметрии T_f принят показатель - менее 2 [6].

Суммы полифенольных комплексов и антоцианов подвергали хромотографическому разделению в следующих условиях:

подвижная фаза: 1.0% водный раствор кислоты муравьиной (А) - спирт этиловый 95% (Б) в градиентном режиме элюирования; колонка: *Ascentis express C₁₈ 2.7μm × 100 мм × 4.6 мм*.

скорость подвижной фазы - 0,5 мл/мин; температура колонки +35 °С; объём вводимой пробы 1 μl.

Состав подвижной фазы программировали в условиях, указанных в таблице 1.

Таблица 1

Условия градиентного элюирования флавоноидов плодов *J. communis L.*

Table 1

Terms gradient elution flavonoids fruits *J. communis L.*

Время, мин	А,%	Б,%
0	90	10
10	80	20
20	70	30
30	50	50
40	10	90

Детектирование осуществляли при длинах волн: 230, 260, 325, 340 и 350 нм.

Идентификацию компонентов осуществляли по совпадению времён удерживания анализируемых веществ со СО зафиксированных в аналогичных условиях эксперимента и по результатам диодно-матричного детектирования.

Относительное содержание индивидуальных флавоноидов определяли как отно-

шение площади хромотографического пика и суммы площадей пиков всех идентифицированных флавоноидов по формуле 4:

$$X = \frac{S_i \times 100}{\sum S} \quad (4)$$

где S_i - среднее значение площади пика компонента на хромотограммах суммы;

$\sum S$ - среднее значение суммы всех площадей пиков на хромотограммах.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма 95% спиртового извлечения из плодов *J. communis* L. представлена на рисунке 1.

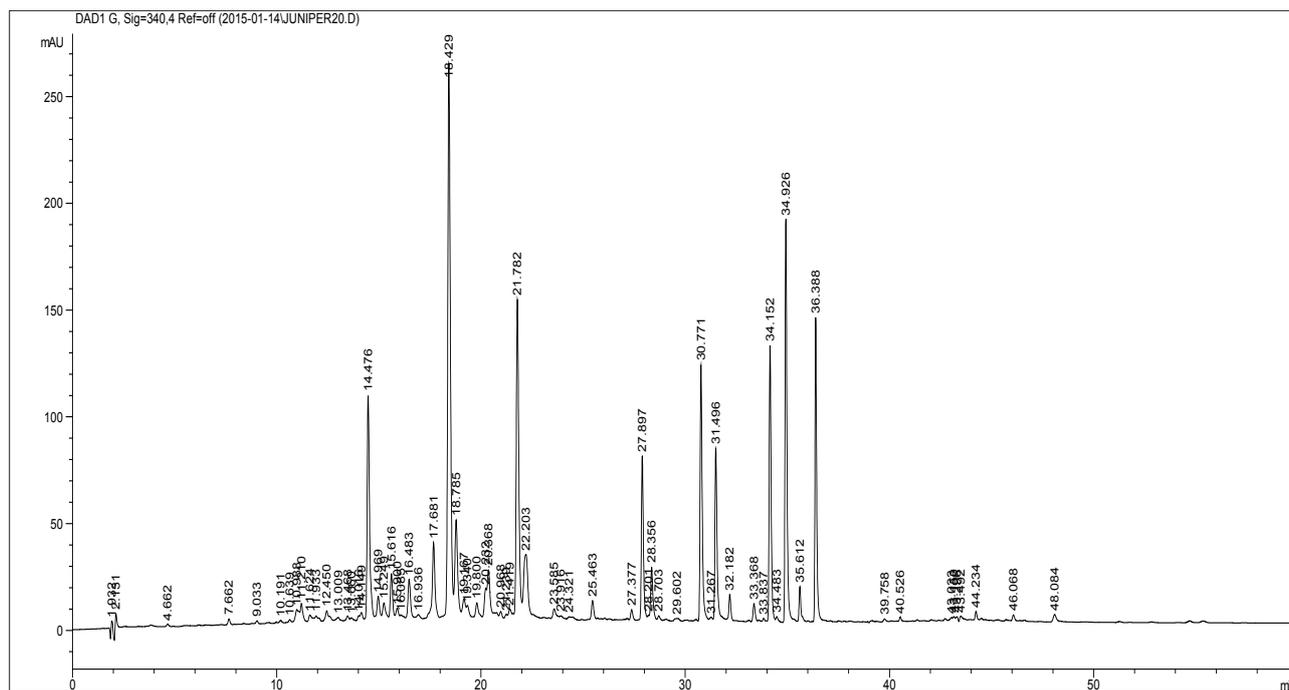


Рисунок 1. Хроматограмма 95% этанольного извлечения из плодов *J. communis* L. (детекция диодно-матричная при $\lambda = 340$ нм)

Figure 1. Chromatogram 95% ethanolic extract of the fruits of *J. communis* L. (diode array detection at $\lambda = 340$ nm)

Эффективность хроматографической системы оценивали по критериям, результаты расчёта которых приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели пригодности хроматографической системы для определения

Table 2

Indicators of system suitability for determining

t_R	S	N	R_s	T_f	W_b
14.476	836.5	226751	>1.5	0.647	0.1216
15.616	149.8	300754	>1.5	0.834	0.1139
16.476	148.5	273145	>1.5	0.809	0.1261
17.681	336.7	250524	>1.5	1.039	0.1413
18.785	403.9	288887	>1.5	0.885	0.1398
19.806	59	344897	>1.5	0.701	0.1349
20.368	191.5	356247	>1.5	0.922	0.1365
21.781	1292.6	429760	>1.5	0.727	0.1329
22.203	458.5	140425	>1.5	0.953	0.237
25.456	65.3	779905	>1.5	0.858	0.1153
27.897	524.8	1160153	>1.5	0.713	0.1036
28.355	188	967655	>1.5	0.756	0.1153
30.771	865.2	1296438	>1.5	0.636	0.1081
31.495	605	1281188	>1.5	0.599	0.1113
32.179	84.6	1543638	>1.5	0.956	0.1036
34.152	848.6	1866174	>1.5	0.722	0.1005
34.926	1190.1	2131050	>1.5	0.676	0.0957
35.605	103.8	2300439	>1.5	0.622	0.0939
36.388	841.3	2680605	>1.5	0.649	0.0889

t_R - абсолютное время удерживания, S - площадь пика, N - число теоретических тарелок, R_s - коэффициент разделения пиков, T_f - коэффициент асимметрии, W_b - ширина пика на базовой линии

Как показывают данные, приведённые в таблице 2, основные критерии ($N > 5000$, $R_s > 1,5$, $T_f < 2$) соответствуют требованиям пригодности. Поэтому использованная хроматографическая система может считаться эффектив-

ной для определения флавоноидов в 95% спиртовом извлечении из плодов *J. communis L.*

Результаты хроматографирования 70% этанольного извлечения из плодов *J. communis L.* представлены на рисунке 2.

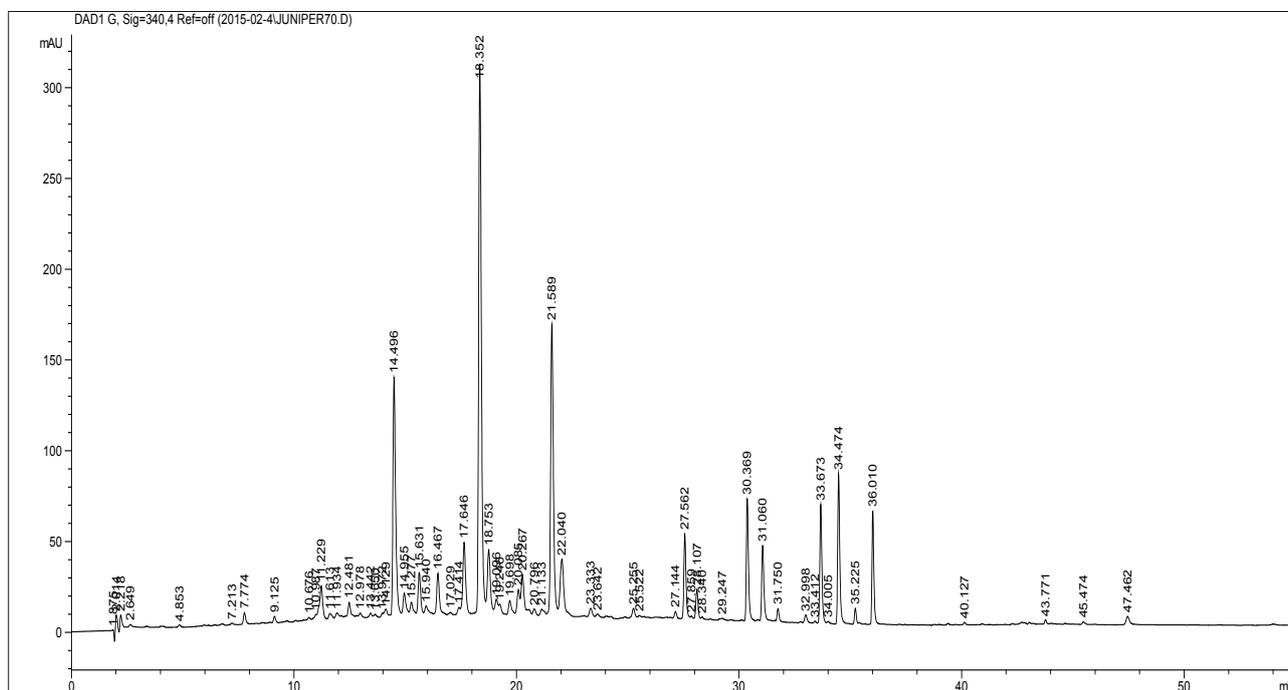


Рисунок 2. Хроматограмма 70% этанольного извлечения из плодов *J. communis L.* (детекция диодно-матричная при $\lambda = 340$ нм)

Figure 2. Chromatogram 70% ethanolic extract of the fruits of *J. communis L.* (diode array detection at $\lambda = 340$ nm)

Результаты расчёта критериев проверки пригодности использованной хроматографической системы приведены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели пригодности хроматографической системы для определения

Table 3

Indicators of system suitability for determining

t_R	S	N	R_s	T_f	W_b
14.496	1091.4	214376	>1,5	0.619	0.125
15.631	169.8	290020	>1,5	0.818	0.1161
16.467	187.3	266887	>1,5	0.726	0.1275
17.646	353.9	274585	>1,5	0.856	0.1347
18.352	2524.1	321327	>1,5	0.707	0.1295
18.753	298.7	313366	>1,5	0.926	0.134
19.698	62.6	374806	>1,5	0.688	0.1287
20.085	93.7	492325	>1,5	1.038	0.1145
20.267	171.5	382962	>1,5	0.934	0.131
21.562	1360.7	432145	>1,5	0.741	0.1312
28.107	112.8	1114422	>1,5	1.053	0.1065
30.369	454.2	1399072	>1,5	0.676	0.1027
31.060	302.1	1323352	>1,5	0.629	0.108
31.750	47.8	1612900	>1,5	0.806	0.1
33.673	432.5	1778446	>1,5	0.756	0.101
34.474	542.1	1967869	>1,5	0.701	0.0983
35.225	51.1	2478425	>1,5	0.818	0.0895
36.010	365.9	2660999	-	0.698	0.0883

t_R - абсолютное время удерживания, S - площадь пика, N - число теоретических тарелок, R_s - коэффициент разделения пиков, T_f - коэффициент асимметрии, W_b - ширина пика на базовой линии

Как свидетельствуют данные таблицы 3, рассчитанные критерии пригодности хроматографической системы укладываются в допустимые пределы, что доказывает её пригодность для определения флавоноидов в 70% из-

влечении из плодов *J. communis* L.

Хроматограмма 40% спиртового извлечения из плодов *J. communis* L. представлена на рисунке 3.

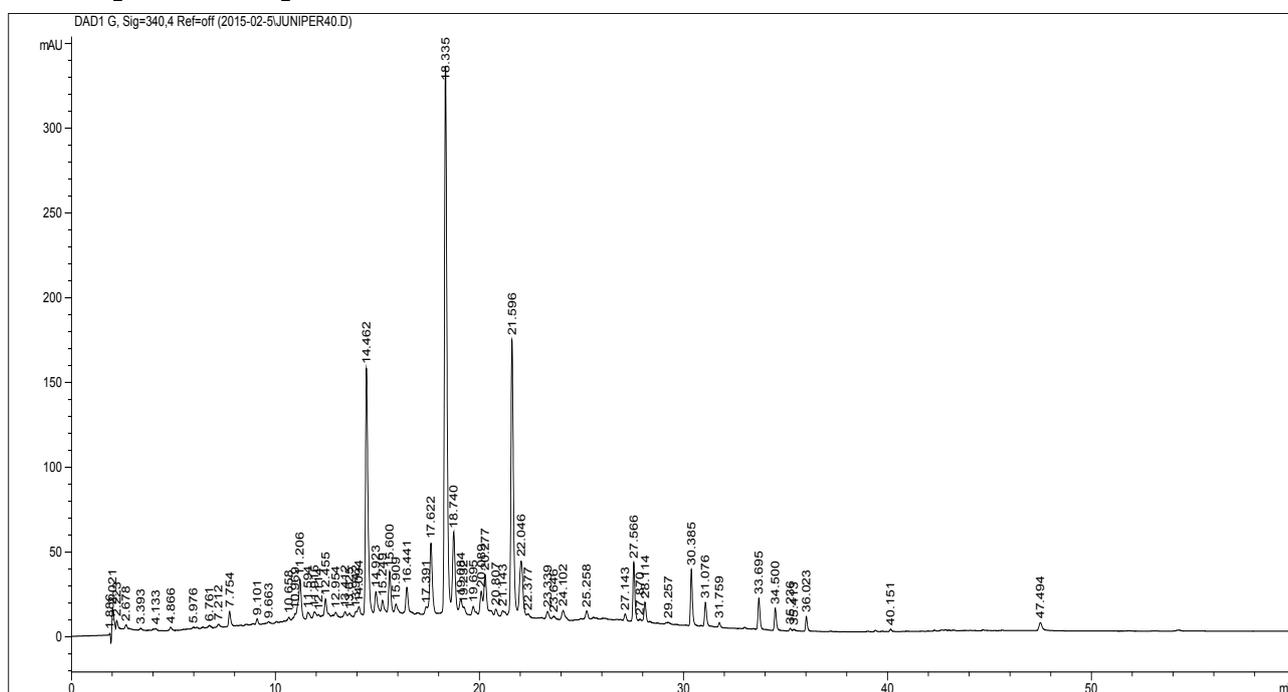


Рисунок 3. Хроматограмма 40% этанольного извлечения из плодов *J. communis* L. (детекция диодно-матричная при $\lambda = 340$ нм)
 Figure 3. Chromatogram 40% ethanolic extract of the fruits of *J. communis* L. (diode array detection at $\lambda = 340$ nm)

Эффективность хроматографической системы оценивали по критериям, результаты расчёта которых приведены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели пригодности хроматографической системы для определения

Table 4

Indicators of system suitability for determining

t_R	S	N	R_s	T_f	W_b
14.462	1204.72	214512	>1.5	0.615	0.1249
15.600	181.5	281549	>1.5	0.81	0.1176
16.441	134.4	261513	>1.5	0.722	0.1286
17.622	376.5	271415	>1.5	0.884	0.1353
18.335	2705.9	318269	>1.5	0.706	0.13
18.740	403.1	323465	>1.5	0.923	0.1318
20.089	98.0	482358	>1.5	1.022	0.1157
20.277	189.8	389260	>1.5	0.917	0.13
21.596	1375.4	437502	>1.5	0.747	0.1306
22.046	381.8	229940	>1.5	0.983	0.1839
24.102	60.83	375637	>1.5	0.66	0.1573
27.566	231.1	1166315	>1.5	0.741	0.1021
28.114	81.55	1100463	>1.5	0.978	0.1072
30.385	222.9	1425420	>1.5	0.693	0.1018
31.076	95.3	1453626	>1.5	0.763	0.1031
31.759	15.94	19448816	>1.5	0.776	0.091
33.695	121.2	1816564	>1.5	0.76	0.1007
34.50	89.3	1904400	>1.5	0.663	0.1007

t_R - абсолютное время удерживания, S - площадь пика, N - число теоретических тарелок, R_s - коэффициент разделения пиков, T_f - коэффициент асимметрии, W_b - ширина пика на базовой линии

Из представленных данных таблицы 4 следует, что критерии пригодности ($N > 5000$, $R_s > 1,5$, $T_f < 2$) не выходят за пределы допустимых значений, следовательно, хроматографическая система пригодна для анализа флавоноидов в 40% извлечении из плодов *J. communis L.*

В результате хроматографирования 95% спиртового извлечения из плодов *J. communis L.* было установлено, что его флавоноидный состав представлен разными группами: бифлавоноиды, 6-оксифлавоны, флавоны,

флавонолы. Необходимо было определить при какой длине волны диодно-матричного детектирования оценивать удельный вес каждой группы флавоноидов. В результате изучения спектров поглощения этих соединений было установлено, что для всех перечисленных групп флавоноидов существует общая полоса поглощения, по которой можно оценить их содержание на хроматограмме, лежащая в максимуме поглощения при $\lambda = 340$ нм, как показано на рисунке 4.

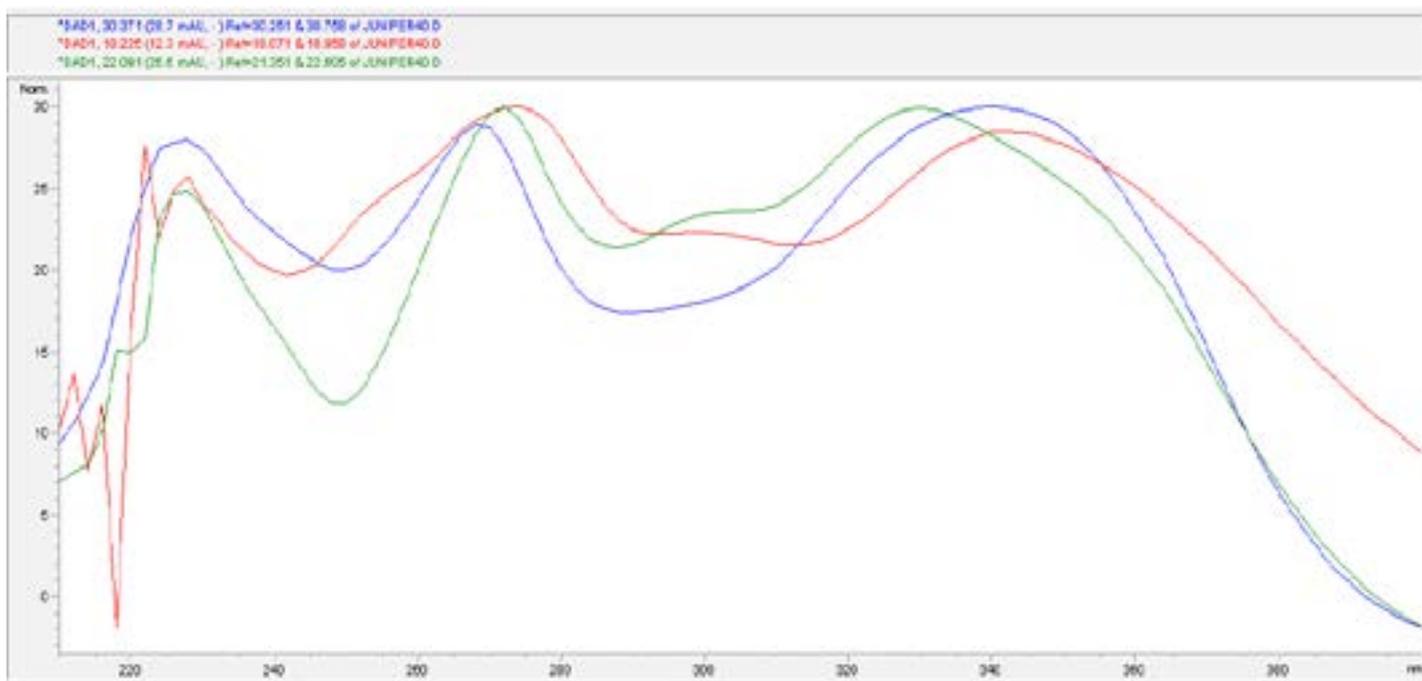


Рисунок 4. Электронные спектры поглощения основных представителей флавоноидов плодов *J. communis L.*

Figure 4. Electronic absorption spectra of the main representatives of the fruits of flavonoids *J. communis L.*

В результате хроматографирования спиртовых извлечений из плодов *J. communis L.* установлено, что доминирующими группами флавоноидов являются гликозиды апигенина, бифлавоноиды и гликозиды скутелляреина. В небольшом количестве встречаются гликозиды кверцетина и лютеолина. По ко-

личеству компонентов в каждой группе флавоноидов оказалось следующим: 4 бифлавоноида, 3 гликозида скутелляреина, 2 гликозида кверцетина, 2 гликозида лютеолина и 9 гликозидов апигенина.

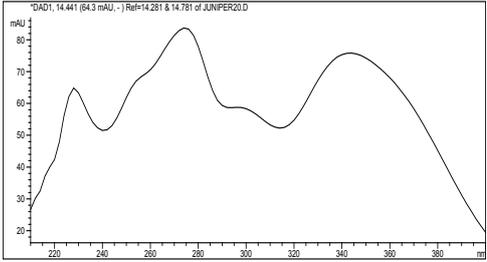
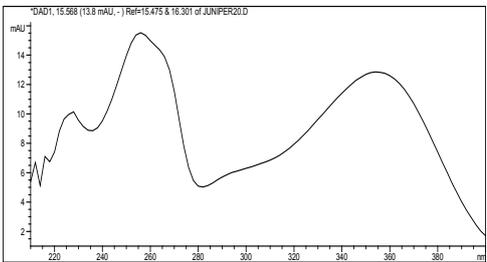
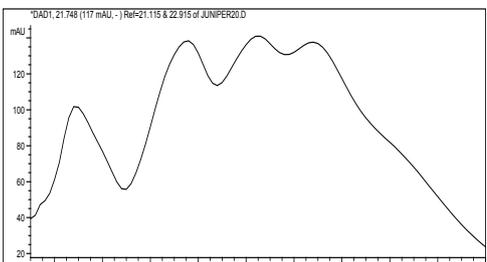
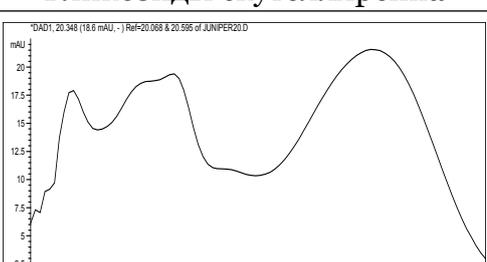
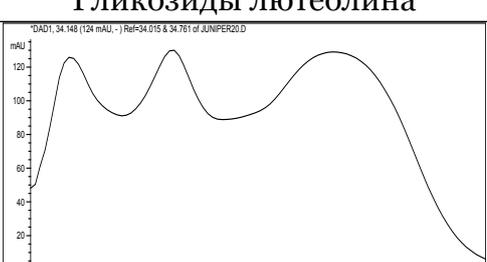
Компонентный состав флавоноидов плодов *J. communis L.* представлен в таблице 5.

Таблица 5

Компонентный состав полифенолов плодов *J. communis L.*

Table 5

Component composition of fruit polyphenols *J. communis L.*

Время удерживания, мин	УФ-спектр, идентифицированные компоненты	Суммарная площадь пиков в 95% извлечения	Суммарная площадь пиков в 70% извлечения	Суммарная площадь пиков в 40% извлечения
14.476 - 18.785	 <p>Бифлавоноиды</p>	3686.7	4101.5	4446.0
15.616 - 17.681	 <p>Гликозиды кверцетина</p>	150.0	208.4	241.0
19.806 - 22.203	 <p>Гликозиды скутелляреина</p>	2147.2	2143.0	2134.0
20.368	 <p>Гликозиды лутеолина</p>	272.75	229.0	288.0
27.897 - 36.388	 <p>Гликозиды апигенина</p>	5249.0	2623.0	677.0

Процентное распределение флавоноидов в 95% извлечении представлено на рисунке 5.

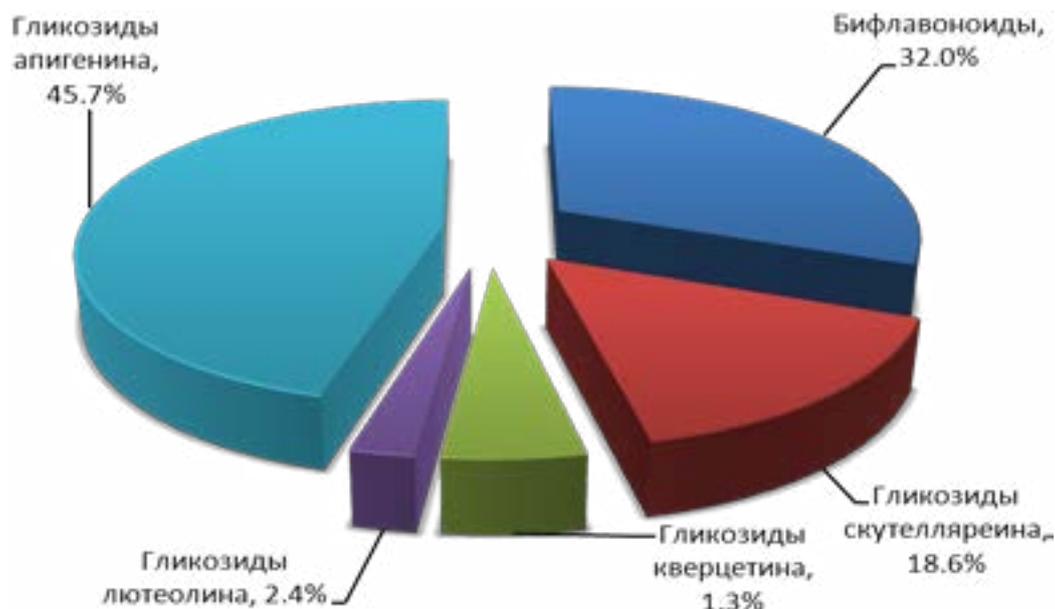


Рисунок 5. Процентное распределение флавоноидов *J. communis L.* в 95% этанольном извлечении

Figure 5. Percentage distribution of flavonoids *J. communis L.* in 95% ethanol-extraction

На рисунке 5 видно, что основной удельный вес флавоноидов плодов *J. communis L.* приходится на гликозиды апигенина (45.7%) и в меньшей степени на бифлавоноиды (32.0%).

В 70% спиртовом извлечении из плодов *J. communis L.* процентное распределение флавоноидов составило следующие результаты, как это представлено на рисунке 6.

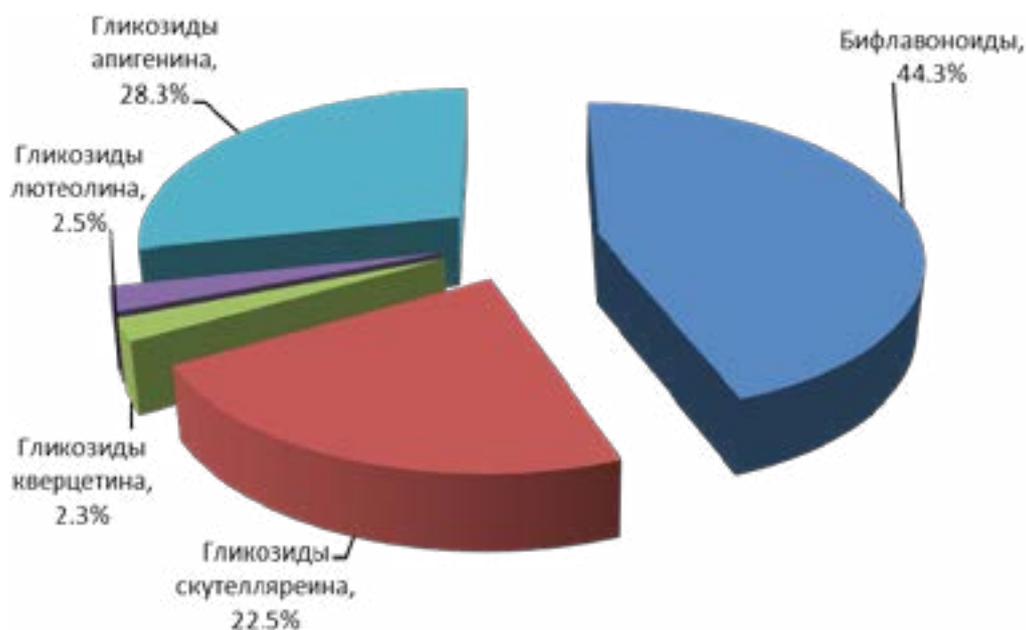


Рисунок 6. Процентное распределение флавоноидов *J. communis L.* в 70% этанольном извлечении

Figure 6. Percentage distribution of flavonoids *J. communis L.* in 70% ethanol-extraction

В 70% этанольном извлечении наибольший удельный вес флавоноидов приходился на бифлавоноиды (57%).

Общее процентное распределение флавоноидов в 40% этанольном извлечении из плодов *J. communis L.* показано на рисунке 7.

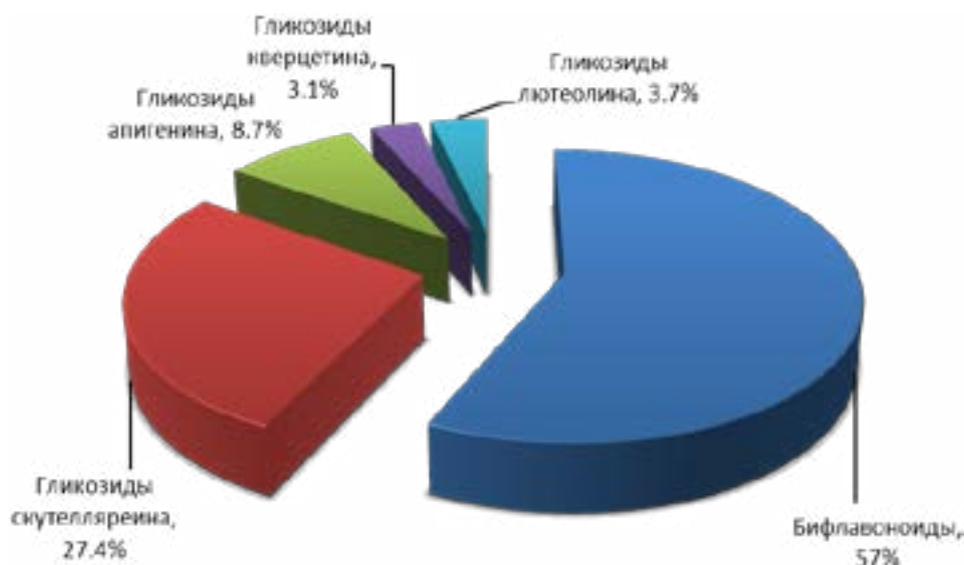


Рисунок 7. Процентное распределение флавоноидов в плодах *J. communis L.* в 40% этанольном извлечении

Figure 7. Percentage distribution of flavonoids *J. communis L.* in 40% ethanol-extraction

Данные, представленные на рисунке 7, свидетельствуют о наилучшей экстрагирующей способности 40% этанола в отношении бифлавоноидов и гликозидов скутелляреина, но малоприспособленной для извлечения гликозидов апигенина.

На основании полученных результатов об экстрагирующей способности спиртов различной крепости для извлечения флавоноидов можно сделать следующий вывод. Выход разных групп флавоноидов в спирты различной концентрации оказался неравномерным. Более разбавленный спирт этиловый 40% кон-

центрации лучше извлекает гликозиды скутелляреина, поскольку агликон скутелляреин по сравнению с другими флавоноидами *J. communis L.* более насыщен гидроксильными группами, а, следовательно, полярнее. Гликозиды апигенина лучше переходят в более крепкий 95% спирт, так как агликон апигенин включает меньше гидроксильных групп. Экстрагируемость бифлавоноидов при уменьшении крепости спирта возрастает. Более равномерно все группы флавоноидов *J. communis L.* экстрагируются спиртом этиловым 70% концентрации (рисунок 8).

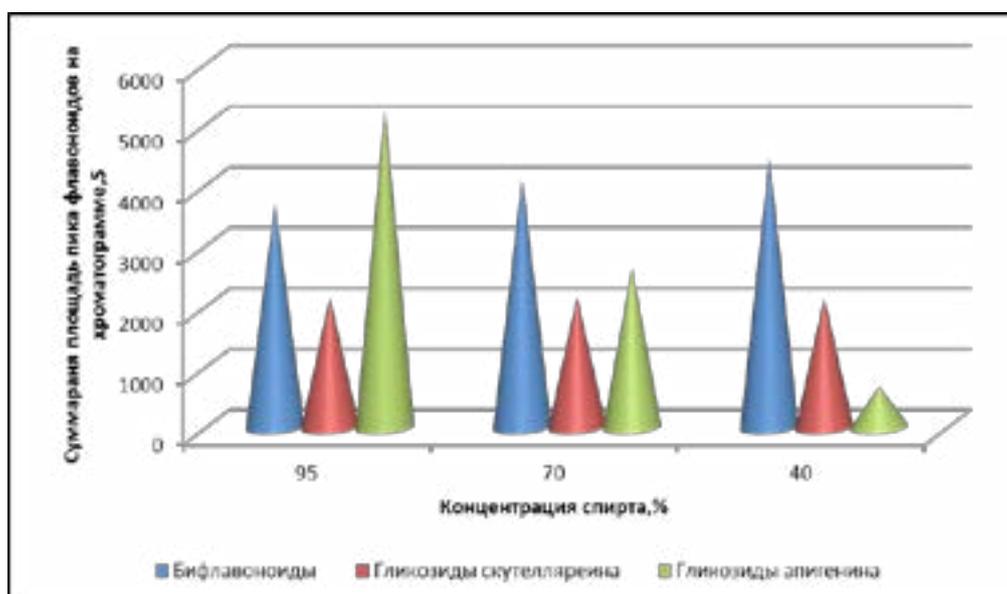


Рисунок 8. Степень извлечения групп флавоноидов плодов *J. communis L.* спиртами различной крепости

Figure 8. The recovery group of flavonoids fruits *J. communis L.* alcohols of varying strength

Однако следует заметить, что суммарный выход флавоноидов оказался наиболее высоким при экстракции 95% спиртом, тогда

как наименее эффективным растворителем был 40% спирт этиловый (рисунок 9).



Рисунок 9. Суммарный выход флавоноидов при экстракции плодов *J. communis L.* спиртами различной крепости

Figure 9. The total yield of flavonoids in the extraction of fruit *J. communis L.* alcohols of varying strength

На приведённом рисунке видно, что выход флавоноидов при извлечении 95%-ным спиртом в 1,5 раза выше, чем спиртом этиловым 40% концентрации.

Выводы:

1. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в обращённо-фазном варианте изучен химический состав плодов *J. communis L.* Установлено, что плоды содержат около 19 компонентов флавоноидной структуры, причём доминирующими являются гликозиды апигенина, скутелляреина и бифлавоноиды. В небольшом количестве встречаются гликозиды кверцетина и лютеолина. Разнообразие компонентов в каждой группе оказалось следующим: 4 бифлавоноида, 3 гликозида скутелляреина, 2 гликозида кверцетина, 2 гликозида лютеолина и 8 гликозидов апигенина.

2. Сравнивая экстрагирующую способность спиртов разной концентрации, оказалось, что спирт этиловый 95% - наиболее полно извлекает гликозиды апигенина. Спирт этиловый 40% концентрации, лучше извлекает гликозиды скутелляреина. Бифлавоноиды лучше переходят в разбавленный спирт. Равномерный выход всех групп флавоноидов наблюдается при экстракции спиртом этиловым 70% концентрации.

3. Наибольший суммарный выход флавоноидов наблюдается при экстракции 95% спиртом этиловым. Учитывая всё вышеизложенное можно утверждать, что наиболее подходящим экстрагентом для флавоноидов плодов *J. communis L.* является спирт этиловый 95%.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Изучение флавоноидного состава шишкоягод можжевельника длиннохвойного / Писарев Д.И., Новиков О.О., Новикова М.Ю., Жилякова Е.Т. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 12. С. 657-660.
2. Костюченко О.И. 6-оксифлавоны в растительном мире // Растительные ресурсы. 1977. Т. 13, № 2. С. 403-417.
3. Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений: распространение, физико-химические свойства, методы исследования. Алма-Ата: Наука. 1978. 220 с.
4. Писарев Д.И. Обзор современного состояния исследований в области систематики, химии и фармакологии рода *Juniperus L.* // Современные проблемы фитодизайна: материалы международной научно-практической конференции (Белгород, 28-31 мая 2007 г.). Белгород: Изд-во БелГУ. 2007. С. 296-304.
5. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: рук. для врачей. М.: Мед. информ. агентство. 2000. 976с.
6. European Pharmacopoeia [Text]: 2 vol. – 8th ed. European Directorate for Quality of Medicines and Health care. Strasbourg : Council of Europe. cop. 2014.

REFERENCES:

1. Study of flavonoid composition shishkoyagody juniper dlinnohvoynogo / Pisarev D.I., Novikov O.O., Novikova M.J., Zhilyakova E.T.. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Т. 150, № 12. 2010: P. 657-660.
2. Kostyuchenko O.I. 6-oksiflavony in the plant world. *Plant Resources*. Т.13, №2. 1977: P. 403-417.
3. Klyshev L.K., Bandyukova V.A., Alyukina L.S. *Flavonoids plants: distribution, physico-chemical properties, methods of research*. Alma-Ata: Science, 1978. 220 p.
4. Pisarev D.I. Overview of the current state of research in the field of taxonomy, chemistry and pharmacology of genus *Juniperus L.* *Modern problems of phyto: Proceedings of the International scientific and practical conference* (Belgorod, 28-31 May 2007). Belgorod: Publishing house BSU. 2007. P. 296-304.
5. Sokolov S.I. *Phytotherapy and phytopharmacology: a guide for doctors*. М.: Med. Inf. Agency, 2000. 976 p.
6. *European Pharmacopoeia* [Text]: 2 vol. – 8th ed. European Directorate for Quality of Medicines and Health care. Strasbourg: Council of Europe. cop. 2014.

УДК 614.2:339.138:615.2:616.211-002

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-131-136

*Белоусов Е.А.,
Белоусова О.В.*

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ КАК СПОСОБ
ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА**

Белоусов Евгений Александрович

кандидат фармацевтических наук,

старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: belousov_e@bsu.edu.ru

Белоусова Ольга Викторовна

кандидат фармацевтических наук,

доцент кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье представлены результаты фармакоэкономического анализа ассортимента лекарственных средств для терапии аллергического ринита в лечебно-профилактических учреждениях города Белгорода. Выявлены терапевтически эффективные и экономически выгодные комбинации групп препаратов для лечения данной нозологии.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, ассортимент, частота спроса, денежные затраты, контент-анализ.

UDC 614.2:339.138:615.2:616.211-002

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-131-136

*Belousov E.A.,
Belousova O.V.*

**PHARMACOECONOMIC STUDY
AS A WAY OF ASSESSING THE
EFFECTIVENESS OF TREATMENT
OF ALLERGIC RHINITIS**

Belousov Yevgeny Aleksandrovich

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer
Department of Management and Economics of Pharmacy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: belousov_e@bsu.edu.ru*

Belousova Olga Viktorovna

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
Department of Management and Economics of Pharmacy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru*

АBSTRAKT

The article presents the results of pharmacoeconomic analysis of assortment of medication for the treatment of allergic rhinitis in the medical-preventive institutions of the city of Belgorod. The authors have revealed some therapeutically effective and cost-effective combinations of drugs for treatment of this nosology.

Keywords: pharmacoeconomic analysis; the range; frequency of demand; costs; content analysis.

Аллергический ринит (АР) - одно из самых распространённых аллергических заболеваний взрослых и детей [3,6].

Типичные симптомы АР: чихание, ринорея, затруднение носового дыхания и зуд часто сочетаются с глазными симптомами, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью к пыльцевым аллергенам [4, 8, 9].

Несмотря на то, что аллергический ринит составляет большинство случаев хронического ринита, перечень других возможных причин хронического насморка достаточно велик [5,6,7].

В настоящее время фармакотерапия АР предусматривает использование значительного количества ЛС. Из-за большого разнообразия ЛП на фармацевтическом рынке России, и врач, и пациент, страдающий ринитом, испытывают затруднения при назначении и выборе ЛС.

Актуальным является анализ назначений ЛС при лечении АР с позиций фармакоэкономики и формирования списков ЛП оптимальных с точки зрения «фармакотерапевтическая эффективность - цена» для врачей поликлиник [10].

Основными фармакологическими группами для лекарственной терапии аллергического ринита являются антигистаминные препараты и интраназальные глюкокортикостероиды [1, 2].

Цель исследования: фармакоэкономический анализ ассортимента лекарственных средств (ЛС) для терапии аллергического ринита.

Объекты исследования: 124 амбулаторных карт пациентов, находящихся на амбулаторном лечении в поликлинике № 1 г. Белгорода с диагнозом АР в период с января по октябрь 2015 года.

Методы исследования: контент-анализ, структурный, графический, ABC-анализ, функционально – стоимостной анализ.

Результаты и их обсуждение: Рост заболеваемости аллергическим ринитом наблюдается в начале мая и держится на протяжении трех месяцев.

Установлено, что более 60% пациентов составляют трудоспособную часть населения (рис.1). Поэтому для сокращения экономических затрат особенно важно проводить рациональную терапию аллергического ринита.

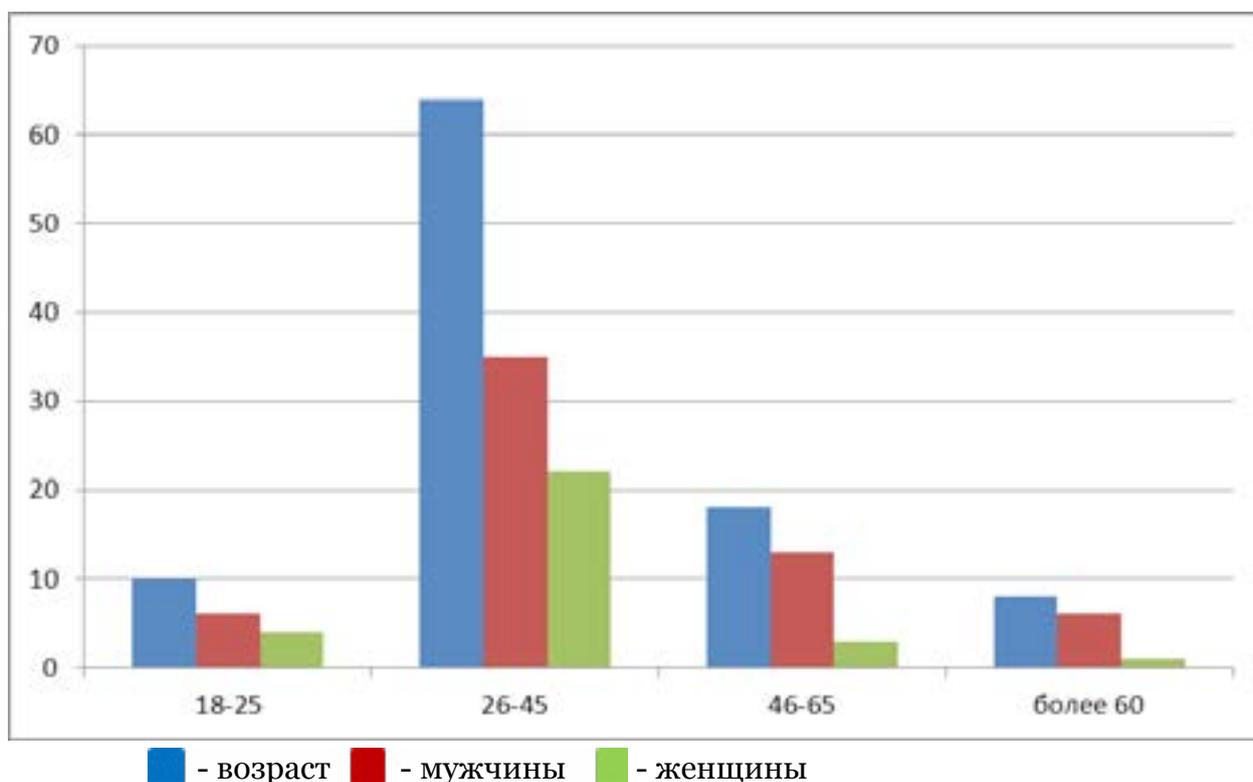


Рисунок 1. Градация больных по возрасту и полу, %
 Figure 1. Grading of patients according to age and gender, %

На первом этапе с помощью контент-анализа амбулаторных карт пациентов сформирован информационный массив лекарственных средств, назначаемых при АР в амбулаторных условиях, который включает 14ЛП по МНН, 19 торговых наименований, количество упаковок ЛП – 51.

Проведен структурный анализ ассортимента ЛС [10] по АТХ-классификации. Выявлено, что структуру ассортимента формируют 4 группы ЛС, применяемых для лечения аллергического ринита. Среди них лидирующую позицию занимают «Антигистаминные препараты системного действия» (R06), на которую приходится 52,6% в общем объеме ассортимента ЛС. На втором месте - «Деконгестанты и другие назальные препараты»

(R01)- 26,3% по количеству наименований, на третьем месте «Глюкокортикостероиды», они занимают 15,8%.

На следующем этапе исследования проведен ABC - анализ ассортимента лекарственных средств с целью ранжирования лекарственных препаратов по частоте назначений.

В ходе анализа рассчитан коэффициент назначения (Кн) путем определения доли назначений каждого препарата. Ранжирование ЛП проведено по степени убывания Кн.

Определение групп по частоте назначения осуществлено по принципу Парето с определением часто назначаемых (А), средне назначаемых (В), редко назначаемых (С) препаратов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ABC-анализа ассортимента по частоте назначений ЛС при АР у взрослых в условиях поликлиники

Table 1

The results of ABC-analysis of assortment according to the frequency of drugs prescriptions in adults with AR in clinics

Группа	Значение Кн	Кол-во наименований ЛС
А (часто назначаемые)	27,6-9,8	7
В (средне назначаемые)	9,79-3,93	8
С (редко назначаемые)	Менее 3,92	4

Так, выявлено, что к «часто назначаемой» группе «А» относятся 7 ЛП (Кн от 27,6 до 9,8): Цетрин 10 мг №30, Эриус 5 мг №10, Зодак 10 мг №30, Зиртек 10 мг №7, Кромогексал 15 мл, Аква Марис 30 мл, Виброцил 15 мл.

«Средне назначаемую» группу «В» формируют 8 ЛП (Кн 9,79-3,93): Кларитин 10 мг №30, Тафен 50 мкг/доза 10 мл, Лоратадин 10 мг №30, Диазолин 100 мг №10, Телфаст 120 мг №10, Синупрет 100 мл, Кестин 20 мг №10, Долфин №30.

«Редко назначаемую» группу «С» составляют 4 ЛС с Кн менее 3,92: Супрастин 25 мг №20, Насобек 200 доз, Тавегил 1 мг № 20, Лазолван рино 10 мл.

На следующем этапе исследования проведен ABC-анализ ассортимента ЛС по де-

нежным затратам, связанным с приобретением ЛП на курс лечения.

Информационной базой о стоимости лекарственных препаратов служили прайс-листы фармацевтических дистрибьюторов региона: ЗАО НПК «Катрен» г. Воронеж и ЗАО ЦВ «Протек» г. Курск, а так же программное обеспечение «Аналит-фармация»

Сумма затрат определена как произведение стоимости ЛС и числа упаковок ЛС на курс лечения за выбранный промежуток времени. С целью сегментирования ассортимента ЛС по затратам на приобретение назначенных врачом ЛС при АР осуществлено ранжирование ЛП с выделением групп препаратов: высокзатратные (А), среднезатратные (В), низкзатратные (С) (табл.2).

Таблица 2

**Результаты ABC-анализа ассортимента ЛС по затратам
на курс лечения у взрослых в условиях поликлиники**

Table 2

**The results of ABC-analysis of assortment of drugs cost per treatment
in adults in clinics**

Группа	Кол-во ЛП	Затраты на курс лечения, руб.	Удельный вес, %
А (высокозатратные)	7	5380,38	50,23%
В (среднезатратные)	8	4119,948	38,27%
С (низкозатратные)	4	1238,42	11,50%
Итого	19	10738,748	100%

Установлено, что группу «высокозатратных» ЛС формируют 7 препаратов, удельный вес которых в общих затратах составляет 50,3%. К этой группе относятся препараты: Эриус 5 мг №10, Кромогексал 15 мл, АкваМарис 30 мл, Виброцил 15 мл, Тафен 10 мл, Телфаст 120 мг №10, Кестин 20 мг №10.

В группу «среднезатратных» входят 5 ЛС, на которые приходится 38,7% в общих затратах. Такие препараты как: Кларитин 10 мг №30, Синупрет №50, Долфин №30, Лазолван рино 10 мл.

Группу «низкозатратных» составляют 7 ЛС с долей в общих затратах 11,5%. Сре-

ди них: Цетиризин 10 мг №30, Зодак 10 мг №30, Лоратадин 10 мг №30, Диазолин 100 мг №10, Супрастин 25 мг №20, Насобек 200 доз, Тавегил 1 мг №20.

Выводы. Таким образом, в ходе анализа определена структура ассортимента ЛС, назначаемых для лечения АР в амбулаторных условиях, выявлены группы препаратов повышенного спроса, а также осуществлена сегментация ассортимента по затратам на курс лечения. Результаты положены в основу разработки формулярных списков ЛС для лечения аллергического ринита.

ЛИТЕРАТУРА:

1. ARIA. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Аллергология. 2001. 3: 43-56.
2. Бородин А.И., Овчинников Э.М. Эколого-экономические проблемы техногенного воздействия загрязнения на заболеваемость населения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012. 1: 28-29.
3. Зайцева О.В. Качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями. Основные принципы эффективной и безопасной терапии. Руководство для врачей. М. 2009; 70 с.
4. Ильина Н.И. Стандарты диагностики и лечения аллергических заболеваний: аллергический ринит. Consillium medicum. 2002. Том 1. №2: 84-89
5. Лусс Л.В. Выбор антигистаминных препаратов в лечении аллергических и псевдоаллергических реакций. Российский аллергологический журнал. 2009. №1. С.1-9.
6. Лопатин А.С. Аллергический ринит: определение, классификация, дифференциальная диагностика. Русский медицинский журнал. 2002; 3.
7. Лопатин А.С., Гушчин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Медицинский консилиум. 2001; Прил.: с.33-48.
8. Недельская С.Н., Бессикало Т.Г. /Аллергия и антигистаминные препараты. Медицинский журнал «Новости медицины и фармации» 2007. №20(228): 3-4.
9. Туровский А.Б., Мирошниченко Н.А., Кудрявцева Ю.С. Аллергический ринит. Диагностика и лечение. Независимое издание для практикующих врачей.-2013. №6.
10. Хейг П., Хейг Н., Морган К.Э. Маркетинговые исследования на практике: основные методы изучения рынка. Пер. с англ. Днепропетровск. 2005; 312с.

REFERENCES:

1. ARIA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Allergology. 2001. 3: 43-56.
2. Borodin A.I., Ovchinnikov E.M. Ecological and Economic Problems of Technology-related Pollution Effects on Morbidity of the Population. Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2012. 1: 28-29.
3. Zaitseva O.V. The Quality of Life in Patients with Allergic Diseases. The Basic Principles of Effective and Safe Therapy. A Guide for Physicians. M. 2009; 70 p.
4. Ilina N.I. Standards of Diagnostics and Treatment of Allergic Diseases: Allergic Rhinitis. Consillium medicum. 2002. Vol. 1. 2: 84-89
5. Luss L.V. The Choice of Antihistamines in the Treatment of Allergic and Pseudoallergic Reactions. The Russian Allergological Journal. 2009. 1. Pp. 1-9.
6. Lopatin A.S. Allergic Rhinitis: Definition, Classification, Differential Diagnosis. The Russian Medical Journal. 2002. 3.
7. Lopatin A.S., Gushchin I.S., Emelyanov, A.V. et al. Clinical Guidelines for Diagnostics and Treatment of Allergic Rhinitis. A medical Board. 2001; ADJ.: S. 33-48.
8. Nedelsky S.N., Bisikalo T.G. Allergy and Antihistamines. The Medical Journal "News of Medicine and Pharmacy" 2007. 20(228). Pp. 3-4.
9. Turovsky A.B., Miroshnichenko N. A., Kudryavtseva Yu. S. Allergic Rhinitis. Diagnostics and Treatment. The Independent Publication for Practitioners. 2013 no. 6.
10. Hague P., Hague N., Morgan K.E. Marketing Research in Practice: Basic Methods of Market Research. Transl. from English. Dnepropetrovsk. 2005. 312 p.

УДК 614.27.007

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-137-142

*Белоусов Е.А.,
Белоусова О.В.*

***ВЛИЯНИЕ МАРКЕТИНГОВЫХ
ПОДХОДОВ НА КОМПЛЕКСНЫЕ
ПРОДАЖИ В АПТЕКЕ***

Белоусов Евгений Александрович

кандидат фармацевтических наук,

старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: belousov_e@bsu.edu.ru

Белоусова Ольга Викторовна

кандидат фармацевтических наук,

доцент кафедры управления и экономики фармации НИУ БелГУ

г. Белгород, ул. Победы, 85;

E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru

Аннотация

Вданной статье освещены подходы оптимизации комплексных продаж в аптеке, с целью увеличения размера среднего чека и роста экономических показателей деятельности аптеки.

Ключевые слова: маркетинговые подходы, комплексные продажи, стоимость среднего чека, ассортимент, частота спроса, денежные затраты.

UDC 614.27.007

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-137-142

*Belousov E.A.,
Belousova O.V.*

**THE INFLUENCE OF MARKETING
APPROACHES TO INTEGRATED
SALES IN PHARMACIES**

Belousov Yevgeny Aleksandrovich

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer
Department of Management and Economics of Pharmacy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: belousov_e@bsu.edu.ru*

Belousova Olga Viktorovna

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
Department of Management and Economics of Pharmacy
Belgorod State National Research University
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru*

АBSTRAKT

The research in this paper approaches the optimization of complex sales in the pharmacy, with the objective of increasing the average bill and growth of economic indicators of activity of the pharmacy.

Keywords: marketing; complex sales; average purchase price; range; frequency of demand; costs.

Аптечные организации используют маркетинговые мероприятия для улучшения имиджа, повышения конкурентоспособности, увеличения своего присутствия на фармацевтическом рынке и получения дополнительной прибыли [1].

Средний чек рассматривается как универсальный показатель удовлетворенности посетителей аптек [2].

По его сумме можно сделать выводы о ценовой категории аптечного предприятия, средней покупательской способности клиентов, степени лояльности клиентов, эффективности принимаемых маркетинговых решений и используемых программ лояльности, склонности клиентов к спонтанным покупкам, возможности организации перекрестных продаж [3].

В связи с этим актуальным является разработка маркетинговых мероприятий для работников первого стола аптек для оптимизации комплексных продаж, увеличения размера среднего чека, роста экономических показателей деятельности аптеки [4].

Целью настоящего исследования является исследование влияния маркетинговых подходов на комплексные продажи в аптеке.

Методы исследования: сравнения, ранжирования, графический, социологический (анкетирование).

Дизайн исследования включает 4 этапа: разработка медико-социального профиля покупателя, формирования плана маркетинговых мероприятий для обучения сотрудников, оценка результатов финансово-хозяйственной деятельности аптеки до внедрения маркетинговых мероприятий, оценка результатов финансово-хозяйственной деятельности аптеки после внедрения маркетинговых мероприятий.

На первом этапе исследования с помощью анкетирования 395 посетителей аптек, проводимого на базе аптечной сети г. Белгорода сформирован портрет потребителя услуг.

Это - женщина (71,4%), по социальному статусу - служащая (32,5%) или пенсионерка (31,9%), со среднемесячным доходом на члена семьи от 5 до 15 тыс. рублей.

С целью детализации социально-экономического статуса проведен анализ среднемесячного дохода на члена семьи. Доход на одного члена семьи у основной части респондентов (59,3%), что составляет от 5 до 15 тыс. рублей; 19,7%- это от 15 до 25 тыс. рублей, 5% до 5 тыс.

рублей, 16%- свыше 25 тыс. рублей. Выявлено, что до 5% ежемесячного совокупного дохода семья готова тратить на лекарства и медицинские услуги для членов семьи (58,7%), 6-10% от дохода - 33,3% респондентов, свыше 8%-10% покупателей. Обращаются за фармацевтической помощью в аптеку не чаще 2 раз в месяц (61,4% респондентов), более 2 раз-23,2%, менее 1 раза-15,4% посетителей.

Для руководства аптечной организации первоочередная задача при работе над повышением среднего чека – его грамотное определение и доведение до сведения каждого сотрудника желаемой суммы. Если же аптека не достигает поставленной цели, необходимо выявить причину подобного отклонения. Это может быть ценовая политика, дефекты ассортимента или выкладки, незнание сотрудников, как и за счёт чего можно увеличить средний чек, их неумение или нежелание предлагать дополнительный товар.

Работник аптечной организации должен показать покупателю, что он понимает его потребительские проблемы, но при этом не превращает процесс отпуска в навязчивые продажи, и тогда посетитель будет считать сотрудника профессионалом, который знает этот товар больше, чем он [6].

В настоящее время существует достаточно методов увеличения стоимости среднего чека, однако использовать эти методы в полной мере часто не позволяет квалификация персонала и поэтому подготовка квалифицированных кадров с использованием современных технологий является первостепенной задачей.

На следующем этапе разработаны маркетинговые мероприятия для увеличения лояльности клиентов, основу составили консультации для работников «первого стола» с привлечением научных работников и бизнес-тренеров. Разработанные мероприятия были организованы в форме «круглых столов», анкетирования, тестирования, тренингов и деловых игр на которых рассмотрены способы увеличения среднего чека и применения их на практике. Внедрены симуляционные программы в рамках аптек, где сотрудники в максимально приближенной к действительности обстановке имитируют обслуживание посетителей.

По мнению Haskett consulting inc. (HCI): «Люди запоминают 20 % того, что они видят, 40 % того, что они видят и слышат, и 70 % того,

что они видят, слышат и делают». Симуляция (лат. Simulatio – «притворство») – это изображение патологических (болезни) или физиологических (беременность) состояний или отдельных симптомов.

Симуляция часто используется в образовательных целях для подготовки фармацевтических кадров самой разной квалификации. Курс обучения предполагает как теоретическую подготовку, так и практические занятия в специально оборудованных симуляционных классах.

Симуляционное обучение – это создание учебного процесса, при котором обучаемый действует в имитированной обстановке и знает об этом. Самые главные качества симуляционного обучения это полнота и реалистичность моделирования его объекта. Данный подход дает возможность приобрести необходимые практические и теоретические знания, не нанося урон здоровью человека. Концепция симуляционных тренингов органично вписывается в общую систему фармацевтического образования, когда в центре внимания посетитель, и вся система фармацевтического обслуживания выстраивается в зависимости от его нужд и потребностей.

На следующем этапе исследования для фармацевтического персонала организованы тренинги и лекции по оптимизации комплексных продаж и «допродаж», которые помогли осознать и понять их необходимость и научиться применять на практике. Способ «допродаж» выбран, как основной в данном исследовании. Сущность приема заключается в том, чтобы продать второй необходимый пациенту препарат и объяснить, необходимость данной покупки.

Личная старательная работа с каждым клиентом приносит намного больше пользы, чем реклама, вывески и билборды [5].

Выяснено, что некоторые фармацевты стесняются предлагать дополнительные товары или начинать продажу с более дорогостоящей продукции. Наиболее распространенная причина – промеривание расходов на себя. Фармацевты забывают о том, что покупатель может иметь другой уровень дохода и иную систему ценностей. Одни охотно тратят деньги на еду, другие вкладывают в образование, кого-то интересуют дорогая обувь и одежда, а кто-то вкладывает деньги в собственное здоровье.

От работника аптечной организации требуется защита интересов покупателя, любовь к нему – он будет благодарен и проголосует деньгами за данную аптеку, за ассортимент [7].

Средний чек аптеки – это универсальный показатель того, насколько клиенты хотят потратить свои деньги в той или иной аптечной организации.

Допродажа – это дополнительное предложение какого-то товара широкого потребления независимо от того, что клиент спрашивает.

Допродажу в аптечном учреждении нельзя рассматривать в качестве процесса, вычлененного из общей экономической и сервисной политики аптеки, более того, система дополнительных продаж просто обязана быть встроена в четкие, принятые и исполняемые стандарты обслуживания клиентов [8].

Товары для допродажи обычно недорогие средства: пастилки, конфетки, салфетки, гигиеническая помада, зубные щетки или акционные товары. Сотруднику аптеки лучше поместить список товаров для допродажи в прикассовой зоне и поставить себе задачу: предложить каждому покупателю (и, соответственно, добавить в каждый чек) один-два продукта из этого списка.

Продажами сопутствующих средств надо управлять. Задача должна быть конкретна и измерима: какая группа должна быть избрана для допродаж, какие конкретно препараты должны быть изучены для выявления их потенциала стать дополнительной рекомендацией [9].

Основной залог успешности дополнительной продажи – аргументированность. Чем лучше работник понимает пользу для покупателя и чем лучше может ее донести, тем больше шансов на успех [10].

Интересно то, что психологически когда человек уже согласился купить товар, ему гораздо легче произвести и дополнительными траты. Но только в том случае, если они будут вами профессионально обоснованы и хорошо поняты покупателем аптеки [11].

Однако более верным способом увеличить средний чек, являются комплексные продажи. В этом случае предлагается товар, который дополняет первый, уже купленный клиентом. Вроде бы все просто: продумать, какие товары к чему можно прикрепить, и смело действовать. Однако часто сотрудники

аптеки, при попытке сделать комплексную продажу, встречается отказ. Чаще всего продажа «срывается» из-за того, что фармацевт делает предложение неуверенно и уныло, будто заранее понимая всю его безнадежность. Настрой на продажу очень важен, он должен быть позитивным. Должна чувствоваться уверенность в том, что предлагается не бесполезный «довесок» к покупке, а необходимый посетителю товар. Важно помнить, что экспертное мнение аптечного работника должно работать на улучшение здоровья клиента.

В этих случаях вопрос состоит лишь в том, чем лучше дополнить лечение, а то, что это необходимо, даже не нужно обсуждать.

Для увеличения среднего чека необходимо правильно определить личный план продаж и продумать, каким вы хотите видеть свой сред-

ний чек. Если знать цель - легко достигнуть искомого результата.

Далее, проведено исследование влияния на увеличение суммы среднего чека допродаж в конкретной аптеке. Для эксперимента взяты данные по количеству чеков за день и ежедневная выручка. Период исследования - два месяца (один до внедрения разработанной схемы, один - после).

После успешного внедрения разработанной схемы проведен анализ динамики количества чеков и ежедневной выручки, рассчитана стоимость среднего чека. Средняя сумма одного чека увеличилась на 10%. Динамика объема реализации за этот период также имеет тенденцию к росту. Товарооборот увеличился на 13,6% и составил 1397711,0.

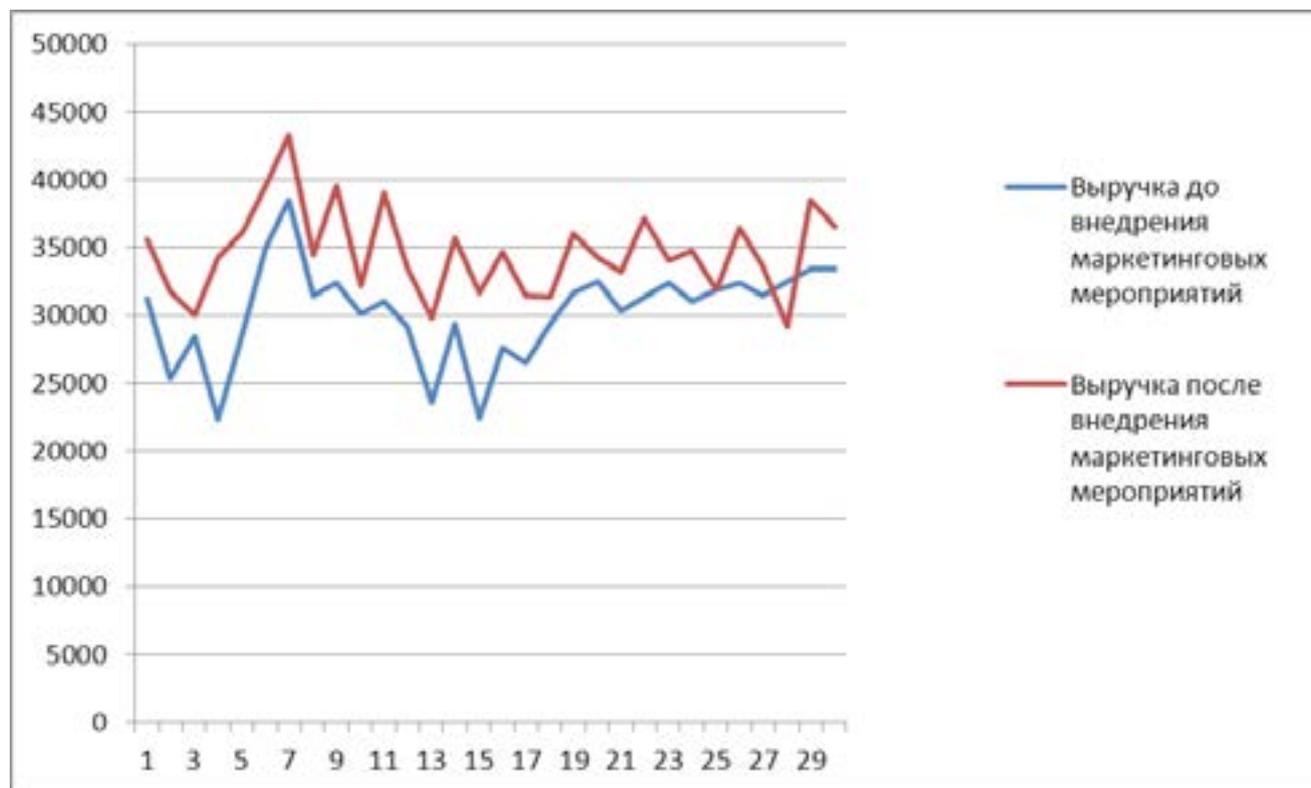


Рисунок 1. Динамика продаж за исследуемый период, тыс. рублей
Figure 1. Dynamics of sales during the study period, thousand rubles

Выводы. Таким образом, исследования показали, что современные маркетинговые технологии по внедрению симуляционного курса обучения, введение системы комплексных продаж и «допродаж» для сотрудников аптечных организаций, детализация основных параметров предпочтений посетителей

аптек позволяют не только улучшить экономические показатели деятельности фармацевтической организации, но и сформировать одно из устойчивых конкурентных преимуществ — покупательскую приверженность и приверженность лечению, т.е. «комплаентность».

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беркутова Т.А. Маркетинговые коммуникации. Ростов н/Д. Изд-во «Феникс». 2008. С. 254.
2. Музыкант В.М. Маркетинговые основы управления коммуникациями. М. Изд-во «Эксмо». 2009. С. 832
3. Лисовский П. Секреты увеличения среднего чека // <http://> «Фармацевтический вестник» (дата доступа 10.08.2015)
4. Лозовая Г.Ф., Бадакшанов А.Р., Ларионов М.В., Осипова И.В., ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа
5. Чертков Ю., Бизнес-тренер// Пирамида аптечных продаж - проверенный инструмент увеличения «среднего чека».- «Аптека.УА». 2012. №6. С.1-2.
6. Марголина Н., коммерческий директор аптечных магазинов «Здоровье»// Как увеличить продажи в вашей аптеке. «Провизор»-2010. 20: 7-8.
7. Шульга Я., бизнес-тренер, консультант. О применении системы дополнительных продаж.- «Московские аптеки» - №12 2013г.
8. Деменко Елена, отраслевой консультант по управлению, бизнес-тренер. // Комплексные покупки и дополнительные продажи в аптеке. Почему их так мало? - «Новая аптека» - №10, 2013г.
9. Краснобабцев А., бизнес-тренер// Комплексная продажа: Как увеличить прибыль с каждого клиента. - «Фармацевтическое обозрение». 2007. № 7. 8.
10. Тельпуховская Н., бизнес-тренер// Три примера успешных продаж: шире, лучше, эффективнее.- «Аптечный союз». 2015. №4.

REFERENCES:

1. Berkutova T.A. Marketing Communications. Rostov n/D. Publishing House "The Phoenix". 2008. P. 254.
2. Muzykant V.M. Marketing Fundamentals of Communication Management. M. Publishing House "Eksmo". 2009. P. 832.
3. Lisowski P. The Secrets of Increasing the Average Check // <http://> "Pharmaceutical Bulletin" (date of access: August 10, 2015).
4. Lozovaya G.F., Baraksanov A. R., Larionov V.M., Osipova I.V., GOU VPO "Bashkir State Medical University of Roszdrav", Ufa.
5. Chertkov Yu., Business Coach// A Pyramid of Pharmacy Sales - a Proven Tool to Increase an "Average Check". "Apteka.UA" No. 6. 2012, Pp. 1-2.
6. Margolina N. Commercial Director of "Health" Pharmacy Shops //How to Increase Sales in your Pharmacy. "Pharmacist". 2010. 20, Pp. 7-8.
7. ShulgaYa., Business Coach, Consultant // On the Application of the System for Additional Sales. "Moscow Drugstores". No. 12, 2013.
8. Demenko E., An Industry Management Consultant, Business Coach. // Complex Purchases and Additional Sales in the Pharmacy. Why so Few? "New Pharmacy". No. 10, 2013.
9. Krasnobaev A., Business Coach// The Complex Sale: How to Increase Profits with Every Customer. "Pharmaceutical review", 2007. 7. 8.
10. Tel'pukhovskaya N., Business Coach// Three Examples of Sales Success: Wider, Better, more Efficiently. "Alliance Pharmacy". 2015. №4.

УДК 582.998 1 : 615.32

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-143-150

Малютина А.Ю.,
Шестопалова Н.Н.

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА
ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ
ACHYROPHORUS MACULATUS L.
ФЛОРЫ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ**

Малютина Анастасия Юрьевна, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия

E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

Шестопалова Наталья Николаевна, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия

E-mail: shestopalova@bsu.edu.ru

АННОТАЦИЯ

Прозанник крапчатый (*Achyrophorus maculatus* L.) – двулетнее травянистое растение семейства астровых (*Asteraceae*), распространенное преимущественно в европейской части России и в южных районах Сибири. В традиционной медицине трава растения применяется как противовоспалительное, антисептическое, ранозаживляющее, противоопухолевое средство, а также при болезнях кожи. В статье приведены результаты исследований полисахаридного комплекса, полученного из травы *Achyrophorus maculatus* L. флоры Тульской области. Выделены водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы А и Б, исследован их моносахаридный состав методом бумажной хроматографии и денситометрии. Количественно определены функциональные группы пектиновых веществ.

Ключевые слова: *Asteraceae*; *Achyrophorus maculatus* L.; полисахаридный комплекс.

UDC 582.998 1 : 615.32

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-143-150

*Malyutina A.Yu.,
Shestopalova N. N.*

**INVESTIGATION OF ACHYROPHORUS
MACULATUS L. POLYSACCHARIDE
COMPLEX COMPOSITION OF THE
FLORA OF TULA REGION**

Malyutina Anastasia Yurievna

PhD in Pharmacy, Senior Lecturer

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: malyutina_a@bsu.edu.ru

Shestopalova Natalia Nikolaevna

PhD in Agricultural Sciences, Associate Professor

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: shestopalova@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

Achyrophorus maculatus L. is a biennial herb of the Asteraceae family, which is widespread mainly in the European part of Russia and southern Siberia. In traditional medicine, Achyrophorus maculatus L. herb is used as anti-inflammatory, antiseptic, wound healing, antitumor agent, and in treatment of skin diseases. The article presents the results of studies of the polysaccharide complex obtained from Achyrophorus maculatus L. herb of the flora of Tula Region. The authors have allocated water-soluble polysaccharides, pectin, hemicellulose A and B and investigated their monosaccharide composition with the method of paper chromatography and densitometry. The functional groups of pectins have been quantified.

Keywords: Asteraceae; Achyrophorus maculatus L.; polysaccharide complex.

Введение. Достаточно давно известны обволакивающие и смягчительные свойства полисахаридов [9]. Фитопрепараты на их основе применяют в качестве отхаркивающих и противовоспалительных средств [15]. Некоторые полисахариды оказались эффективными антиульцерогенными агентами, перспективными для применения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [8]. Многие исследователи связывают иммуномодулирующие свойства растений и фитопрепаратов на их основе с полисахаридами [12, 15].

Муравьевой Т.И. установлена перспективность использования водорастворимых полисахаридов в качестве фармакосанирующих лекарственных средств, благодаря наличию выраженных антигипоксического, антиоксидантного, гепатопротекторного и радиопротекторного эффектов [4].

Известна их противоопухолевая активность [8, 11, 14], а также способность восстанавливать работоспособность, что активно используется в спортивной медицине [6, 8, 13, 14].

Все это обуславливает необходимость установления качественного состава и количественного содержания полисахаридных комплексов в растительном сырье.

Цель исследования – изучение компонентного полисахаридного состава травы прозанника крапчатого (*Achyrophorus maculatus L.*) флоры Тульской области.

Материалы и методы. Объектом исследования служила воздушно-сухая измельченная трава *Achyrophorus maculatus L.*, заготовленная в 2015 г. на территории Тульской области в период массового цветения растений.

Полисахариды из лекарственного растительного сырья выделяли по методу Н.К. Кочеткова фракциями: водорастворимый полисахаридный комплекс (ВРПС), пектиновые вещества (ПВ), гемицеллюлоза А и Б (ГЦ А и ГЦ Б).

Для получения водорастворимого полисахаридного комплекса использовали воздушно-сухой шрот сырья прозанника крапчатого после выделения фенольных соединений [3, 5].

Полученный шрот (50,0 г) экстрагировали горячей водой очищенной в соотношении 1:20 при нагревании до 95°C в течение 2 часов при постоянном перемешивании. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды в соотношении 1:10 в течение часа. Растительный материал отделяли центрифугированием, а объединенные экстракты упаривали до 1/5 первоначального объема.

С целью дополнительной очистки от фенольных соединений водное извлечение пропускали через слой полиамидного сорбента высотой 50 мм на воронке Бюхнера диаметром 300 мм. Сорбент промывали небольшими порциями воды очищенной, которые присоединяли к основной массе элюата. После этого полисахариды осаждали трехкратным объемом спирта этилового 96 % при комнатной температуре. Выпавший плотный осадок полисахаридов отфильтровывали, промывали спиртом этиловым 96 % и высушивали.

Для получения пектиновых веществ использовали шрот сырья, оставшийся после выделения водорастворимого полисахаридного комплекса. Экстракцию проводили смесью 0,5 % растворов кислоты щавелевой и аммония оксалата (1:1) при соотношении сырье-экстрагент 1:20 при 80-85°C в течение 2,5 часов. Повторное извлечение проводили дважды в соотношении 1:10. Экстракты концентрировали, диализовали и осаждали спиртом этиловым 96 % (1:5). Выпавший осадок пектиновых веществ отфильтровывали, промывали спиртом этиловым 96 % и высушивали [5].

Шрот сырья, оставшийся после выделения пектиновых веществ, использовали для получения гемицеллюлозы А и Б. Для этого его заливали пятикратным объемом 10 % водного раствора натрия гидроксида и оставляли при комнатной температуре на 12 часов. Затем процеживали через четыре слоя марли. К полученному фильтрату прибавляли два объема кислоты уксусной. Образовавшийся осадок отфильтровывали. На фильтре получился осадок гемицеллюлозы А. К фильтрату добавляли двукратный объем спирта этилового 96 % для осаждения гемицеллюло-

зы Б. Полученный осадок отфильтровывали, промывали спиртом этиловым 96 %, высушивали [1, 5].

Кислотный гидролиз для определения моносахаридного состава водорастворимого полисахаридного комплекса, пектиновых веществ и гемицеллюлозы А и Б проводили кислотой серной (1 моль/л) [10]. Эта минеральная кислота вызывает наименьшую деструкцию полисахаридов и легко удаляется из реакционной смеси, что обуславливает ее использование. Хроматографическое изучение нейтральных моносахаридов проводили методом нисходящей хроматографии в системе н-бутанол – пиридин – вода очищенная (6:4:3) [7], а для изучения кислых моносахаридов – восходящую хроматографию в системе: этилацетат – кислота уксусная – кислота муравьиная – вода очищенная (18:3:1:4) [1] параллельно с достоверными образцами. Хроматограммы после высушивания на воздухе обрабатывали анилинфталатным реактивом и нагревали в сушильном шкафу при температуре 100-105°C; моносахариды проявлялись в виде красновато-коричневых пятен.

Определение количественного содержания сахаров в гидролизатах полисахаридов проводили денситометрически после хроматографии в тонком слое сорбента [5]. Количественное определение функциональных групп пектиновых веществ (свободных карбоксильных, метоксилированных карбоксильных, общее количество карбоксильных, а также содержание метоксилированных групп) проводили титрометрическим методом [2].

Результаты исследования и их обсуждение. В результате исследований из травы были выделены водорастворимый полисахаридный комплекс, пектиновые вещества, гемицеллюлоза А и Б.

Выход водорастворимого полисахаридного комплекса из травы *Achyrophorus maculatus L.* флоры Тульской области составил 7,53 %. ВРПС представляет собой аморфный порошок светло-серого цвета; при

растворении в воде образует опалесцирующий раствор (рН 1 % водного раствора находится в пределах 5-6); растворяется также в водных растворах кислот и щелочей и не растворяется в органических растворителях. Полисахаридный комплекс дает положительные реакции осаждения со спиртом, ацетоном, реакцию Фелинга после кислотного расщепления [5].

Выход пектиновых веществ составляет 14,35 %. Выделенные пектиновые вещества из травы прозанника крапчатого представляли собой аморфный порошок светло-кремового цвета, хорошо растворимый в воде с образованием вязкого раствора (рН 1% водного раствора находится в пределах 3-4). Водный раствор пектиновых веществ осаждался 1 % раствором алюминия сульфата с образованием пектатов [5].

Выход гемицеллюлозы А из травы прозанника крапчатого составил 9,26 %, гемицеллюлозы Б – 8,49 %.

Хроматографически в гидролизате водорастворимого полисахаридного комплекса из травы прозанника крапчатого обнаружили 5 веществ. С достоверными образцами идентифицировали: галактозу, арабинозу, ксилозу, рамнозу и глюкуроновую кислоту.

В гидролизате исследуемых пектиновых веществ обнаружили 4 соединения. С достоверными образцами идентифицировали: глюкозу, ксилозу, рамнозу и галактуроновую кислоту.

В гидролизатах исследуемых гемицеллюлоз А и Б обнаружили 2 и 4 вещества соответственно. С достоверными образцами в гемицеллюлозе А идентифицировали глюкозу и ксилозу, в гемицеллюлозе Б – галактозу, глюкозу, арабинозу и ксилозу.

Согласно полученным результатам (таблица 1) в водорастворимом полисахаридном комплексе преобладают арабиноза (6,4 %) и галактоза (7,6 %). Основу пектиновых веществ составляет галактуроновая кислота – 86,2 %. В гемицеллюлозах А и Б преобладающим моносахаридом является ксилоза – 6,7 % и 6,5 % соответственно.

Таблица 1

**Характеристика полисахаридов, выделенных из травы
Achyrophorus maculatus L. флоры Тульской области**

Table 1

**The characteristic of polysaccharides isolated from the *Achyrophorus maculatus* L.
herb of the flora of Tula Region**

Моносахаридный состав, %		
Водорастворимый полисахаридный комплекс	арабиноза	6,4
	галактоза	7,6
	ксилоза	0,5
	рамноза	0,4
	глюкуроновая кислота	2,8
Пектиновые вещества	глюкоза	2,1
	ксилоза	2,6
	рамноза	0,1
	галактуроновая кислота	86,2
Гемицеллюлоза А	глюкоза	5,5
	ксилоза	6,7
Гемицеллюлоза Б	арабиноза	1,8
	галактоза	2,3
	ксилоза	6,5
	глюкоза	1,9

Таблица 2

**Содержание функциональных групп в пектиновых веществах,
выделенных из травы *Achyrophorus maculatus* L. флоры Тульской области**

Table 2

**The content of the pectin functional groups isolated from the
Achyrophorus maculatus L. herb of the flora of Tula Region**

Функциональные группы	Содержание, %
Свободные карбоксильные группы (Кс)	11,31
Метоксилированные карбоксильные группы (Км)	1,42
Общее количество карбоксильных групп (Ко)	12,73
Метоксильные группы (ОСН ₃)	0,89
Степень метоксилированности (λ)	11,15

Из данных таблицы 2 следует, что содержание свободных карбоксильных групп в исследуемых пектиновых веществах составляет 11,31 %, метоксилированных карбоксильных групп – 1,42 %, метоксильных групп – 0,89 %. Пектиновые вещества характеризуются невысокой ($\lambda < 50\%$) степенью метоксилированности, что дает возможность использования их в медицинской практике в качестве детоксикантов и в фармацевтической практике при производстве лекарственных препаратов в качестве желирующих агентов.

Выводы:

1. Углеводные комплексы травы *Achyro- phorus maculatus L.* флоры Тульской области представлены ВРПС, ПВ, ГЦ. Преобладающими веществами являются ПВ и ГЦ.

2. Установлен качественный и количественный моносахаридный состав исследуемых полисахаридов. Пектиновые вещества характеризуются невысокой ($\lambda < 50\%$) степенью метоксилированности.

3. Высокое содержание полисахаридов в сырье говорит о перспективности использования травы *Achyro- phorus maculatus L.* флоры Тульской области в качестве источника ВРПС и ПВ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Изучение веществ первичного биосинтеза травы тимьяна блошиного (*Thymus pulegioides* L.) // Современ. проблемы науки и образования (Электронный ресурс). 2012. № 3. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/103-6445>. (дата доступа 02.08.2015)
2. Бубенчикова В.Н., Прохорова С.А. Изучение пектиновых веществ козлобородника восточного (*Tragopogon orientalis* L.) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск. 2010. Вып. 65. С. 17-18.
3. Бубенчикова В.Н. Булатникова Ж.А. Изучение полисахаридного и минерального состава герани луговой (*Geranium pratense* L.) // Физическое и духовное здоровье: традиции и инновации: сб. науч. тр. междунар. конгр. 2011. С. 166-168.
4. Гребнева Н.Ю., Лесиовская Е.Е., Харитоновна Н.П. Некоторые фармакологические свойства водных извлечений растительного сбора «Полестелл» для лечения легочных заболеваний // Раст. ресурсы. 1999. Т. 35, вып. 3. С. 25-34.
5. Дроздова И.Л., Денисова Н.Н. Анализ полисахаридного состава травы короставника полевого флоры Центрального Черноземья // Науч. ведомости БелГУ. Сер. «Медицина. Фармация». 2011. № 4 (99), вып. 13/2. С. 161-164.
6. Основные свойства новых недопинговых препаратов, рекомендованных для применения в спортивной медицине для повышения спортивной работоспособности и ускорения процессов восстановления спортсменов : клинические исследования в 2000-2003 гг. : метод. рекомендации / Р.Д. Сейфулла, З.Г. Орджоникидзе, В.Н. Санинский [и др.]. М., 2003. 72 с.
7. Пектиновые полисахариды рябины обыкновенной *Sorbus aucuparia* L. / А.А. Злобин, Е.А. Мартинсон, С.Г. Литвинец [и др.] // Химия растительного сырья. 2011. № 1. С. 39-44.
8. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств / Н.А. Криштанова, М.Ю. Сафонова, В.Ц. Болотова [и др.] // Вестн. ВГУ. Сер. «Химия. Биология. Фармация». 2005. № 1. С. 212-221.
9. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение). М.: Авваллон, 2002. 710 с.
10. Химический состав некоторых перспективных видов флоры Сибири и возможности их практического использования / Е.А. Краснов, Я.В. Горина, И.П. Каминский, Т.В. Кадырова // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы IV Всерос. конф. (Барнаул, 21-23 апр. 2009 г.). Барнаул, 2009. Кн. 2. С. 181-182.
11. Characterization and anti-tumor activities of sulfated polysaccharide SRBPS2a obtained from defatted rice bran / L. Wang, Y. Huang, Y. Wei [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. 2009. Vol. 45. P. 427-431.
12. Immunoregulatory and anti-tumor effects of polysaccharopeptide and Astragalus polysaccharides on tumor-bearing mice / J. Li, Y. Bao, W. Law [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2008. Vol. 30. P. 771-782.
13. Li, X. Analysis of chemical components of shiitake polysaccharides and its anti-fatigue effect under vibration / X. Li, H. Zhang, H. Xu // Int. J. Biol. Macromol. 2009. Vol. 45. P. 377-380.
14. Rapid determination of polysaccharides in Bian Ti Soft Extract by spectrophotometry coupled with gas chromatography-mass spectrometry / M. Zheng, J. Shen, K. Yang [et al.] // Pharmacogn. Mag. 2010. Vol. 6, N 22. P. 106-110.
15. Shi, L. Isolation, purification, and immunomodulatory activity in vitro of three polysaccharides from roots of *Cudrania tricuspidata* / L. Shi, Y. Fu // Acta Biochim. Biophys. Sin. 2011. Vol. 43, Is. 5. P. 418-424.

REFERENCES:

1. Bubenchikova V.N., Starchak Yu.A. The Study of Primary Substances Biosynthesis of *Thymus Pulegioides* L. Herb. Modern Problems of Science and Education (electronic resource). № 3. 2012. Access: <http://www.science-education.ru/103-6445>. (02.08.2015)
2. Bubenchikova V.N., Prokhorov S.A. The Study of *Tragopogon Orientalis* L. Pectins. Development, Research and Marketing of New Pharmaceutical Products: Collection of Scientific Papers. Pyatigorsk. Vol. 65. 2010: Pp. 17-18.
3. Bubenchikova V.N., Bulatnikova J.A. The Study of Polysaccharide and Mineral Composition of *Geranium Pratense* L. Physical and Mental Health: Traditions and Innovations: Collection of Scientific Papers. 2011: Pp. 166-168.
4. Grebneva N.Yu., Lesiovskaya E.E., Kharitonov N.P. Some Pharmacological Properties of Aqueous Extracts of Plant Collecting "Po-lestel" for the Treatment of Lung Diseases. Plant Resources. T.35, №3. 1999: Pp. 25-34.
5. Drozdova I.L., Denisova N.N. Analysis of the Polysaccharide Composition of the *Knautia Arvensis* Herb of the Flora of the Central Black Soil Region. Sci. BSU statements. Ser. "Medicine. Pharmacy". № 4 (99), vol. 13/2. 2011: Pp. 161-164.
6. The Basic Properties of New Non-dope Drugs Recommended for Use in Sports Medicine to Enhance Athletic Performance and Accelerate the Recovery of Athletes: Clinical Research in 2000-2003. : Method. Recommendations / R.D. Seyfulla, Z.G. Ordzhonikidze, V.N. Saninsky [et al.]. M., 2003. 72 p.
7. Pectin Polysaccharides of *Sorbus Aucuparia* L. / A.A. Zlobin, E.A. Martinson, S.G. Litvinets [et al.]. Chemistry of plant raw materials. № 1. 2011: Pp. 39-44.
8. Prospects for the Use of Plant Polysaccharides as Therapeutic and Preventive Agents / N.A. Krishtanova, M.Yu. Safonov, V.Ts. Bolo-tov [et al.] // Vestnik. VSU. Ser. "Chemistry. Biology. Pharmacy". № 1. 2005: Pp. 212-221.
9. Pilate, T.L., Ivanov A.A. Biologically Active Food Supplements (Theory, Production, Application). M.: Avvallon, 2002. 710 p.
10. The chemical Composition of Some of the Promising Species of the Flora of Siberia and the Possibilities of their Practical Use / E.A. Krasnov, Yu.V. Gorin, I.P. Kaminsky, T.V. Kadyrov. Advances in Chemistry and Chemical Technology of Vegetable Raw Materials: Materials of the IV All-Russia. Conf. (Barnaul, 21-23 April. 2009). Barnaul. B. 2. 2009: Pp. 181-182.
11. Characterization and Anti-tumor Activities of Sulfated Polysaccharide SRBPS2a obtained from defatted rice bran / L. Wang, Y. Huang, Y. Wei [et al.]. Int. J. Biol. Macromol. Vol. 45. 2009: Pp. 427-431.
12. Immunoregulatory and anti-tumor effects of polysaccharopeptide and *Astragalus* polysaccharides on tumor-bearing mice / J. Li, Y. Bao, W. Law [et al.]. Immunopharmacol. Immunotoxicol. Vol. 30. 2008: Pp. 771-782.
13. Li, X. Analysis of chemical components of shiitake polysaccharides and its anti-fatigue effect under vibration / X. Li, H. Zhang, H. Xu. Int. J. Biol. Macromol. Vol. 45. 2009: Pp. 377-380.
14. Rapid determination of polysaccharides in *Bian Ti* Soft Extract by spectrophotometry coupled with gas chromatography-mass spectrometry / M. Zheng, J. Shen, K. Yang [et al.]. Pharmacogn. Mag. Vol. 6, № 22. 2010: Pp. 106-110.
15. Shi, L., Fu, Y. Isolation, purification, and immunomodulatory activity in vitro of three polysaccharides from roots of *Cudrania tricuspidata*. Acta Biochim. Biophys. Sin. Vol. 43, Is. 5. 2011: Pp. 418-424.

УДК 611.716.1: 611.716.4: 615.242

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158

Казакова В.С.,
Новиков О.О.,
Жилякова Е.Т. Н.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Казакова Валентина Сергеевна, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;
E-mail: kazakova@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;
E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Жилякова Елена Теодоровна, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Аннотация

В настоящее время ведется поиск новых фармакологических средств, добавление которых в имплантируемый остеопластический материал, будет способствовать улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства, ускоренному прорастанию сосудов и регенерации костной ткани в месте дефекта. Поиск препаратов, способствующих восстановлению микроциркуляции и ускоряющих регенерацию костной ткани, как в эксперименте, так и в клинике, после операций на челюстных костях, является актуальной темой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Постоянно регенерирующие ткани требуют строгой регуляции пролиферации стволовых клеток. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточной подвижности осуществляется с помощью различных механизмов. Одним из них является взаимодействие клетки с ростовыми факторами. В настоящее время выделяют следующие факторы, стимулирующие новообразование кости: 1 IGF1; PDGF; TGF-β; ЭФР; ФРФ (1 IGF1 или ИФР – инсулиноподобный фактор роста, TGF-β или ТФР-β – трансформирующий фактор роста бета, EGF или ЭФР – эпидермальный фактор роста, ФРФ – фактор роста фибробластов).

Ключевые слова: хирургическая стоматология; челюстно-лицевая хирургия; костная ткань; факторы роста.

UDC 611.716.1: 611.716.4: 615.242

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158

*Kazakova V.S.,
Novikov O.O.,
Zhilyakova E.T.*

**PROSPECTS FOR THE USE
OF GROWTH FACTORS IN BONE
TISSUE REGENERATION.
LITERATURE REVIEW**

Kazakova Valentine Sergeevna

PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: kazakova@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich

Doctor of Pharmacy, Professor

Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Zhilyakova Elena Teodorovna

Doctor of Pharmacy, Professor

Head of Department of Pharmaceutical Technology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

Currently, scientists are searching for new pharmacological agents, whose addition to osteoplastic material implants will help improve microcirculation in the area of surgery, accelerated germination vessels and bone regeneration at the site of the defect. The search for products, contributing to the restoration of microcirculation and acceleration of regeneration of bone tissue, both in experimental and clinical conditions, after surgery on the jaw bone, is challenging for surgical dentistry and maxillofacial surgery. Continuously regenerating tissues require a strict regulation of stem cell proliferation. The required regulation of cell proliferation, differentiation and cell motility by means of various mechanisms. One of them is the interaction of cells with growth factors. Currently, there are the following factors stimulating new bone formation: 1 IGF1; PDGF; TGF- β ; EGF; FGF (1 IGF1 or IGF – insulin-like growth factor, TGF- β or TGF- β – transforming growth factor beta, EGF, or EGF – epidermal growth factor FGF – fibroblast growth factor).

Keywords: dental surgery; maxillofacial surgery; bone; growth factors.

Введение. В практике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, для заполнения дефектов, возникающих после удаления зубов, опухолей и опухолевидных образований, с целью предотвращения возможных осложнений, а также для ускорения регенерации костной ткани используется большое количество биогенных и синтетических препаратов. В настоящее время ведется поиск новых фармакологических средств, добавление которых в имплантируемый остеопластический материал, будет способствовать улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства, ускоренному прорастанию сосудов и регенерации костной ткани в месте дефекта.

Поиск препаратов, способствующих восстановлению микроциркуляции и ускоряющих регенерацию костной ткани, как в эксперименте, так и в клинике, после операций на челюстных костях, является актуальной темой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Костная ткань – одна из разновидностей соединительной ткани, состоит в основном из гидроксиапатита (65%) и коллагена (25%). Кроме того, в кости присутствуют специализированные клетки, способствующие функционированию костной ткани. Учёные создают для имплантата специальное покрытие, максимально близкое по параметрам к параметрам человеческой кости. Оно включает в себя не только гидроксиапатит и коллаген, но и факторы роста, дифференциации и адгезии (сцепление поверхностей разнородных твёрдых и/или жидких тел) клеток, привлекающие к месту имплантации клетки организма, которые способствуют заживлению области введения имплантата и восстановлению костной ткани [1].

В поддержании жизни высших организмов ключевую роль играет контроль пролиферации, дифференцировки и направленного движения клеток. Нормальное протекание этих процессов обеспечивает правильное развитие и защитные реакции организма. Постоянно регенерирующие ткани также требуют строгой регуляции пролиферации стволовых клеток. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточной подвижности осуществляется с помощью различных механизмов. Одним

из них является взаимодействие клетки с ростовыми факторами.

Факторы роста – это белковые молекулы, регулирующие деление и выживание клеток. Их можно получать с помощью генной инженерии в лаборатории и использовать в терапии. Часто исследователи используют термин «факторы роста» как синоним цитокинов.

Подобно гормонам, эти факторы обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис и дифференцировку. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Эндокринные факторы вырабатываются и транспортируются к удалённым клеткам-мишеням через кровоток. Достигая своей «цели», они взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путем диффузии. Клетки-мишени для этих факторов обычно расположены вблизи клеток-продуцентов. Аутокринные факторы оказывают воздействие на клетки, являющиеся их непосредственным источником. Большинство полипептидных факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста, способны оказывать эндокринное действие [2, 3].

Первые публикации о возможности поддержания в живом состоянии фрагментов биологической ткани *in vitro* появились 90 лет назад, но рутинное культивирование отдельных клеток стало возможным менее 50 лет назад. Успешное поддержание процесса деления клеток млекопитающих зависит от компонентов среды культивирования. Традиционно среда для культивирования состоит из питательных веществ и витаминов в забуференном солевом растворе. Ключевым компонентом является сыворотка животных, например, эмбриональная бычья сыворотка. Без такой добавки наибольшая часть культивируемых клеток не будут воспроизводить собственную ДНК и, следовательно, не будут

пролиферировать. Позже был изолирован полипептид с молекулярной массой 30 кД, секретируемый тромбоцитами, обладающий митогенными свойствами. Он был назван PDGF (или ФРТ - тромбоцитарный фактор роста).

Как и в случае с гормонами, факторы роста взаимодействуют с соответствующими рецепторами факторов роста с высокой степенью аффинности и могут инициировать множественные эффекты: от процессов регуляции роста, дифференцировки и экспрессии генов до инициирования апоптоза. Эффекты факторов роста, в отличие от гормонов, могут продолжаться в течение нескольких дней.

Факторы роста обычно представляют собой небольшие полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию определенных типов клеток. Как правило, они секретируются одними клетками и действуют на другие клетки, хотя иногда бывает так, что они действуют на те же клетки, которые их секретируют.

Факторы роста действуют на свои клетки-мишени, которые отличаются от других клеток рецепторами, экспонированными на поверхности клеточных мембран и характерными именно для данного типа клеток.

В конечном счете, клетка выходит из фазы отдыха G₀ и начинает делиться. Интегральная картина взаимодействий множества факторов с множеством клеток сложна, тем более, что часто даже отдельно взятый ростовой фактор обладает несколькими функциями. Удаление ростовых факторов из среды не всегда приводит просто к остановке клеточного деления, но часто вызывает программируемую клеточную смерть.

Факторы роста не только промотируют клеточное деление, но и наоборот, некоторые из них ингибируют этот процесс. Роль ингибитора, в частности, выполняют члены большого семейства ростовых факторов - TGF-бета (группа ростовых факторов).

Несмотря на огромное разнообразие охарактеризованных факторов роста и колоссальную разницу клеточных ответов, можно сформулировать общие правила регуляции:

1. Для поддержания жизни нормальных клеток высших организмов абсолютно необходимо их взаимодействие с уникальной

комбинацией специфических ростовых факторов.

2. Одна и та же клетка может взаимодействовать с несколькими факторами роста; один и тот же фактор роста может оказывать влияние на разные типы клеток.

3. Уровень экспрессии данного ростового фактора, а также восприимчивость и характер ответа являются специфичными для каждого данного типа клеток [4, 5].

С момента повреждения кости до образования морфологически зрелой костной ткани, заполняющей костный дефект, и полноценного восстановления функции кости, проходит достаточно много времени. Обширные костные дефекты, ослабление организма, связанное с перенесенными заболеваниями, и тому подобное снижают способность организма к остеогенезу. Восстановление поврежденных костей в этих случаях может оказаться неполноценным или замедленным. Факторы, влияющие на кровоснабжение можно разделить на две группы: стимуляторы ангиогенеза и стимуляторы кровотока. Стимуляторы ангиогенеза и остеогенеза - это факторы роста.

В настоящее время выделяют следующие факторы, стимулирующие новообразование кости: 1 IGF₁; PDGF; TGF-β; ЭФР; ФРФ (1 IGF₁ или ИФР - инсулиноподобный фактор роста, TGF-β или ТФР-β - трансформирующий фактор роста бета, EGF или ЭФР - эпидермальный фактор роста, ФРФ - фактор роста фибробластов).

ИФР-1 и ИФР-2 циркулируют в плазме человека в концентрации 20–80 нл. Они сходны по структуре с инсулином. Продуцируются не только в клетках печени, но и клетками других тканей, включая кость. Главная функция этих белков заключается в воздействии на процессы роста и развития. Они играют ключевую роль в регенерации, оказывая митогенный эффект. ИФР действуют через аутокринные или паракринные механизмы. Они связываются со специфическими клеточными рецепторами. ИФР-1 и ИФР-2 влияют на формирование костной ткани в регенерате путем стимуляции пролиферации клеток остеобластического дифферона и повышения метаболической активности остеобластов. Из двух факторов превалирующим

в зоне сращения перелома является ИФР-1. Установлено, что под его действием в зоне повреждения на ранних стадиях регенерации в клетках снижается генная экспрессия маркеров воспаления, а также повышается пролиферативная активность остеогенных и хондрогенных клеток-предшественников [6]. Под действием ИФР-1 отмечается активизация костеобразования и снижение костной резорбции [7]. Имеются экспериментальные исследования воздействия 100 мкг ИФР-1 нанесенного на биodeградируемые полилактид-гликолидные матрицы, которые помещали в метафизарные и диафизарные дефекты большеберцовых костей овец. В дефектах размером от 8 до 10 мм отмечается активизация костеобразования и снижение костной резорбции. Инсулиноподобные факторы роста выступают как посредники в рост-стимулирующем воздействии гормона роста.

Наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста (митогенов) является ФРТ (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF). Несмотря на огромное количество данных, накопленных с момента открытия PDGF, теории, объясняющей большинство его эффектов в живом организме, не существует - поэтому новые и новые исследования приносят новые и новые результаты. ФРТ секретируется тромбоцитами на ранней стадии заживления костной ткани и идентифицирован как у мышей, так и у приматов [8, 9]. ФРТ обладает митогенной активностью для остеобластов и клеток-предшественников [10]. Кроме того, установлено, что ФРТ принимает участие в ангиогенезе (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани). При исследовании течения репаративного остеогенеза в эксперименте на кроликах доказано, что ФРТ в концентрации 80 мкг на коллагеновой губке-матрице стимулировал остеогенную дифференцировку в области периоста и эндоста [11]. В последние годы ФРТ нашли свое применение в стоматологии для оптимизации регенерации костных дефектов. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования были проведены в 7 научных центрах. В исследование были вовлечены 180 пациентов. Наблюдение в течение 3 месяцев показало заполнение дефектов зрелой костной тканью.

Одним из последних достижений является использование аутогенного тромбоцитарного геля для улучшения заживления и созревания мягких и твердых тканей после проведения хирургических вмешательств. Кроме того, доставка факторов роста непосредственно в область использования костных материалов в значительной степени улучшает восстановление тканей [12].

ТФР- β относится к суперсемейству, включающему 5 белков (ТФР- β 1 — ТФР- β 5), которые оказывают плеiotропный эффект на целый ряд процессов, обеспечивая метаболическую активность клеток, включая рост, дифференцировку и биосинтез макромолекул межклеточного вещества. Присутствие рецепторов к ТФР на поверхности остеобластов и хондроцитов дает возможность предположить участие этих факторов на всех этапах регенерации кости [13, 14, 15].

Большинство исследователей склоняются к мысли, что дозы, стимулирующие репаративный остеогенез, должны быть высокими [16, 17].

К факторам, которые первыми запускают каскад процессов регенерации кости, относятся полученные из PDGF и TGF- β . Эти факторы инициируют процесс регенерации кости. Оба фактора высвобождаются из деградирующих тромбоцитов в области раны. За этим следует увеличение числа тромбоцитов в области раны или травмы, что еще больше увеличивает количество данных факторов роста, необходимых для регенерации кости. БоТП (богатая тромбоцитами плазма) представляет собой среду, содержащую высокую концентрацию аутогенных тромбоцитов. Данный материал легко приготовить, забрав небольшое количество крови пациента и используя центрифугу для отделения тромбоцитов. В исследовании с участием 88 пациентов, подготовка БоТП (БоТП) позволяет увеличить концентрацию тромбоцитов в 3–10 раз по сравнению с исходной [18]. Это в свою очередь приводит к увеличению концентрации PDGF и TGF- β , которые запускают процессы заживления.

EGF – глобулярный белок с м.м. 6,4 кДа, состоящий из 53 аминокислотных остатков, который действует как сильный митоген на различные клетки эндодермального, экто-

дермального и мезодермального происхождения. EGF найден в крови, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соках. Фактор роста в моче, известный как урогастрон, также идентичен EGF. Основным местом синтеза EGF являются слюнные железы. EGF контролирует и стимулирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, включая фибробласты. EGF также стимулирует пролиферацию эмбриональных клеток и увеличение высвобождения кальция из костной ткани. Он способствует резорбции кости и является сильным хемотрактантом для фибробластов и эпителиальных клеток. EGF сам и в комбинации с другими цитокинами является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза [4].

Фибробласты - основные клетки соединительной ткани. Фибробласты синтезируют тропоколлаген, предшественник коллагена, межклеточный матрикс и основное вещество соединительной ткани, аморфное желе подобное вещество, заполняющее пространство между клетками и волокнами соединительной ткани. Участвуют в заживлении ран. В результате дифференцирования фибробласты превращаются в менее активные зрелые клетки - фиброциты. Основной bFGF (фактор роста фибробластов) положительно влияет на рост всех типов клеток кожи, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами (фибронектина и коллагена), стимулирует хемотаксис фибробластов и выработку ими новых волокон коллагена, эластина и фибронектина. В настоящее время существует следующая модель взаимодействия основ-

ного фактора роста фибробластов с клетками и матриксом.

bFGF связывается с протеогликанами, содержащими гепарин-сульфат, последующий может диффундировать через строму к клеткам-мишеням и связываться со специфическими рецепторами клеток. В отличие от других факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, bFGF может стимулировать *in vitro* и *in vivo* пролиферацию всех типов клеточных элементов, вовлеченных в процесс заживления [19, 20].

На ранних стадиях репаративного остеогенеза повышается экспрессия клетками ФРФ-1 и ФРФ-2. С этими факторами связаны ангиогенез, пролиферация и дифференцировка хондроцитов и остеобластов. В экспериментальных исследованиях на кроликах и собаках доказано, что локальные инъекции рФРФ-2 стимулируют заживление переломов и сегментарных дефектов кости [21, 22]. Наиболее исследовано действие рекомбинантного ФРФ-2. Было доказано, что одноразовые инъекции рчФРФ-2 (рекомбинантный ФРФ-2 человека) в концентрации 100, 200, 400 мкг в область перелома стимулируют костеобразование и приводят к повышению минеральной плотности костной ткани в зоне повреждения по сравнению с контролем. В последние 7 лет проводится разработка систем, состоящих из биосовместимых матриц — носителей и факторов роста фибробластов.

Таким образом, использование факторов роста в восстановление костной ткани — одно из актуальных экспериментальных и клинических направлений в стоматологии и ортопедии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Franceschi R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy // *J. Dent Res.* 2005. Vol. 84, №12. P.1093-1103.
2. Growth factor regulation of fracture repair / G.L. Barnes, P.J. Kostenuick, L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // *J. Bone Miner Res.* 1999. Vol.14. P. 1805-1815.
3. Gerstenfeld L.C., Einhorn T.A. Developmental aspects of fracture healing and the use of pharmacological agents to alter healing // *J. Musculoskel Neuron Interact.* 2003. Vol.3, №4. P. 297-303.
4. Lieberman J.R., Daluiski A., Einhorn T.A. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone // *J. Bone Jt Surg.* 2002. Vol.84-A, №6. P. 1032-1044.
5. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration / S.R. Winn, Y. Hu, C. Sfeir, J.O. Hollinger // *Adv Drug Deliv Rev.* 2000. Vol.42. P. 121-138.
6. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU / B.Wildemann, G. Schmidmaier, S. Ordel [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2003. Vol.15, №65. P. 150-156.
7. Meinel L., Zoidis E., Zapf J.. Localized insulin-like growth factor I delivery to enhance new bone formation // *Bone.* 2003. Vol.33. P. 660-672.
8. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures / J.G. Andrew, J.A. Hoyland, A.J. Freemont, D.R. Marsh // *Bone.* 1995. Vol.16. P. 455-460.
9. Trippel S.B. Growth factors as therapeutic agents // *Instr. Course Lect.* 1997. Vol.46. P. 473-476.
10. Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro // *J. Cell Physio.* 1989. Vol.140. P. 530-537.
11. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbit / T.J. Nash, C.R. Howlett, C. Martin [et al.] // *Bone.* 1994. Vol.5. P. 203-208.
12. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial / M. Nevins, W.V. Giannobile, M.K. McGuire [et al.] // *J. Periodontol.* 2005. Vol.76. P. 2205-2215.
13. Bourgue W.T., Gross M., Hall B.K. Expression of four growth factors during fracture repair // *Int J. Dev. Biol.* 1993. Vol.37. P. 573-579.
14. Joyce M.E., Jingushi S., Boliander M.E. Transforming growth factor-beta in the regulation of the repair // *Orthop. Clin. North. Am.* 1990. Vol.21. P. 199-209.
15. Rosier R.N., O'Keefe R.J., Hicks D.G. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing // *Clin. Orthop.* 1998. Vol.355. P. 294-300.
16. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae / M. Lind, B. Schumacker, K. Soballe [et al.] // *Acta Orthop. Scand.* 1993. Vol.64. P. 553-556.
17. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fractures in the rat / H.M. Nielsen, T.T. Andreessen, T. Ledet, H. Oxlund // *Acta Orthop. Scand.* 1994. Vol.65. P. 37-41.
18. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial.* 1998. Vol. 85. P. 638-646.
19. Тезисы докладов «Клеточные биотехнологии и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии». Екатеринбург, 2002. 43 с.
20. Fournier T., Medjdoubi N., Monnet D. [et al.]. *Hepatol*, 1994. P. 331-341.
21. Single local injection of recombinant fibroblast growth factor-2 stimulates healing of segmental bonedefects in rabbits / T. Kato, H. Kawpju-chi, K. Hanada [et al.] // *J. Orthop. Res.* 1998. Vol.16. P. 654-659.
22. Nakamura T., Hara V., Tagawa M. Recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates fracture healing by enhancing callus remodeling in experimental dog tibial fracture // *J. Bone Miner Res.* 1998. Vol.13. P. 942-943.

REFERENCES:

1. Franceschi, R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy. *J. Dent Res.* Vol. 84, №12. 2005: P.1093-1103.
2. Growth factor regulation of fracture repair / G.L. Barnes, P.J. Kostenuick, L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn. *J. Bone Miner Res.* Vol.14. 1999: P. 1805-1815.
3. Gerstenfeld L.C., Einhorn T.A. Developmental aspects of fracture healing and the use of pharmacological agents to alter healing. *J. Musculoskel Neuron Interact.* Vol.3, №4. 2003: P. 297-303.
4. Lieberman J.R., Daluiski A., Einhorn T.A. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone. *J. Bone Jt Surg.* Vol.84-A, №6. 2002: P. 1032-1044.
5. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration / S.R. Winn, Y. Hu, C. Sfeir, J.O. Hollinger. *Adv Drug Deliv Rev.* Vol.42. 2000: P. 121-138.
6. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU / B.Wildemann, G. Schmidmaier, S. Ordel [et al.]. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* Vol.15, №65. 2003: P. 150-156.
7. Meinel L., Zoidis E., Zapf J.. Localized insulin-like growth factor I delivery to enhance new bone formation. *Bone.* Vol.33. 2003: P. 660-672.
8. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures / J.G. Andrew, J.A. Hoyland, A.J. Freemont, D.R. Marsh. *Bone.* Vol.16. 1995: P. 455-460.
9. Trippel S.B. Growth factors as therapeutic agents. *Instr. Course Lect.* Vol.46. 1997: P. 473-476.
10. Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J. Cell Physio.* Vol.140. 1989: P. 530-537.
11. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbit / T.J. Nash, C.R. Howlett, C. Martin [et al.]. *Bone.* Vol.5. 1994: P. 203-208.
12. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial / M. Nevins, W.V. Giannobile, M.K. McGuire [et al.]. *J. Periodontol.* Vol.76. 2005: P. 2205-2215.
13. Bourgue W.T., Gross M., Hall B.K. Expression of four growth factors during fracture repair. *Int J. Dev. Biol.* Vol.37. 1993: P. 573-579.
14. Joyce M.E., Jingushi S., Boliander M.E. Transforming growth factor-beta in the regulation of the repair. *Orthop. Clin. North. Am.* Vol.21. 1990: P. 199-209.
15. Rosier R.N., O'Keefe R.J., Hicks D.G. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing. *Clin. Orthop.* Vol.355. 1998: P. 294-300.
16. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae / M. Lind, B. Schumacker, K. Soballe [et al.]. *Acta Orthop. Scand.* Vol.64. 1993: P. 553-556.
17. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fractures in the rat / H.M. Nielsen, T.T. Andreessen, T. Ledet, H. Oxlund. *Acta Orthop. Scand.* Vol.65. 1994: P. 37-41.
18. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial.*; Vol. 85. 1998: P. 638-646.
19. Scientific Conference Abstracts "Cellular Biotechnology and Cell Replacement Therapy in Combustiology and Dentistry". Ekaterinburg, 2002. 43 p.
20. Fournier T., Medjdoubi, N., Monnet, D. [et al.]. *HepatoI*, 1994: P. 331-341.
21. Single local injection of recombinant fibroblast growth factor-2 stimulates healing of segmental bonedefects in rabbits / T. Kato, H. Kawpju-chi, K. Hanada [et al.]. *J. Orthop. Res.* Vol.16. 1998: P. 654-659.
22. Nakamura, T., Hara, V., Tagawa, M. Recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates fracture healing by enhancing callus remodeling in experimental dog tibial fracture. *J. Bone Miner Res.* Vol.13. 1998: P. 942-943.

УДК 615.453 : 615.218.3

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163

Сабельникова Н.Н.,
Писарева Н.А.,
Кочкаров В.И.,
Жилякова Е.Т.,
Новиков О.О.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУБМИКРОСТРУКТУРИРОВАННОЙ СУБСТАНЦИИ ЛОРАТАДИНА

Сабельникова Наталья Николаевна, ассистент кафедры фармацевтической технологии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: sabelnikova@bsu.edu.ru

Писарева Наталья Андреевна, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия;

e-mail: pisareva@bsu.edu.ru

Кочкаров Владимир Исаакович, профессор кафедры фармакологии, доктор биологических наук, профессор Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

Жилякова Елена Теодоровна, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор Медицинского института, НИУ «БелГУ»

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор Медицинского института,

НИУ «БелГУ»; 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

Аннотация

Поиск новых веществ с фармакологической активностью чрезвычайно важен. Сам подход к приобретению нового спектра лекарственных агентов за счет существующего набора биологически активных соединений представляется чрезвычайно перспективным. И это достижимо с помощью методов нанотехнологии и механохимии. В нашей работе сравнительное изучение фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина и базовой субстанции лоратадина проводилось на модели экспериментального аллергического контактного дерматита. Животных сенсibilizировали по методу Залкан и Иевлевой. В качестве аллергена использовали 5%-ный спиртово-ацетоновый раствор 2,4-динитрохлорбензола. Развитие контактного аллергического дерматита определяли по общему состоянию и поведению животных, а также наблюдали за изменениями состояния кожи на месте аппликации. Моделирование аллергического контактного дерматита в течение 5 суток приводило к увеличению кожных проявлений аллергической реакции, также отмечалось увеличение толщины кожной складки на месте аппликации аллергена. Как показали результаты исследования субмикроструктурированной и базовой субстанций лоратадина, они эффективно предотвращали кожные проявления аллергической реакции. У групп животных, где применялись субмикроструктурированная и базовая субстанции лоратадина, на фоне моделирования контактного аллергического дерматита наблюдалось снижение толщины кожной складки. Применение субмикроструктурированной субстанции лоратадина имело тенденцию к большей эффективности в сравнении с базовой субстанцией лоратадина.

Ключевые слова: контактный аллергический дерматит; фармакологическая активность; субмикроструктурированная субстанция лоратадина.

UDC 615.453 : 615.218.3

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-159-163

*Sabelnikova N.N.,
Pisareva N.A.,
Kochkarov V.I.,
Zhilyakova E.T.,
Novikov O.O.*

**THE RESULTS OF A COMPARATIVE
ANALYSIS OF THE PHARMACOLOGIC
ACTIVITY OF THE LORATADINE
SUBMICROSTRUCTURED SUBSTANCE**

Sabelnikova Natalya Nikolaevna, *Assistant Lecturer*

Department of Pharmaceutical Technology

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: sabelnikova@bsu.edu.ru

Pisareva Natalya Andreevna, *Assistant Lecturer*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: pisareva@bsu.edu.ru

Kochkarov Vladimir Iskhakovich, *Doctor of Biology, Professor Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Zhilyakova Elena Teodorovna, *Doctor of Pharmacy, Professor*

Head of Department of Pharmaceutical Technology,

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich, *Doctor of Pharmacy, Professor*

Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy,

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

ABSTRACT

The search for new compounds with pharmacological activity is extremely important. The approach to the acquisition of a new range of medicinal agents by the existing set of biologically active compounds is extremely promising. This is achieved by using the methods of nanotechnology and mechanochemistry. In this paper, a comparative study of the pharmacological activity of loratadine submicrostructured substance and basic substance of loratadine was carried out on an experimental model of allergic contact dermatitis. The animals were sensitized by the method of Zalkan and Ievleva. The 5% ethanol-acetone solution of 2,4-dinitrochlorobenzene was used as an allergen. The development of contact allergic dermatitis was determined by the general condition and behavior of animals, as well as monitoring of the changes in the state of the skin at the site of application. The 5-day simulation of allergic contact dermatitis has resulted in an increase of cutaneous manifestations of allergic reactions. Besides, there has been noted an increase in the skinfold thickness at the site of allergen application. The results of the research of the basic and submicrostructured substance of loratadine have demonstrated the effectiveness in preventing cutaneous manifestations of allergic reactions. In groups of animals where submicrostructured and basic substance of loratadine were applied, in the setting of simulation of contact allergic dermatitis, there was observed a decrease in the thickness of the skin fold. The use of loratadine submicrostructured substance tended t

Keywords: allergic contact dermatitis; pharmacological activity; submicrostructured substance loratadine.

Введение. Современная медицина использует большой арсенал лекарств, но многие из них еще далеки от «идеальных средств» лечения тех или иных болезней, поиск новых веществ с фармакологической активностью чрезвычайно важен [1].

Сам подход к приобретению нового спектра лекарственных агентов за счет существующего набора биологически активных соединений представляется чрезвычайно перспективным. И это достижимо с помощью методов нанотехнологии и механохимии. Однако до настоящего времени не существует действенной системы оценки безопасности для макроорганизма применяемых в официальной медицине ксенобиотиков с измененными физико-химическими свойствами.

Возможность применения наночастиц для повышения эффективности воздействия фармакологических средств диагностики и терапии основана на том факте, что вещества в наноформе имеют свойства, отличные от свойств веществ в макродисперсной форме. В частности, высокая удельная поверхность наноматериалов приводит к тому, что поверхностные явления (адсорбция-десорбция, адгезия) начинают играть преобладающую роль в процессах их взаимодействия с макро веществами, с макромолекулами и биологическими объектами [1].

Систематическое изучение закономерностей действия лекарственных веществ в новом состоянии позволит определить как их терапевтический потенциал, так и возможные риски для здоровья человека.

Чтобы разработать адекватные подходы к прогнозу риска влияния нано- и субмикро частиц различной природы на здоровье человека, необходимо обязательно изучать фундаментальные закономерности проявления биологических эффектов этих частиц [2].

В свою очередь, недостаток оригинальных отечественных ЛС, соответствующих современному мировому уровню, является реальной экономической и национальной проблемой России, зависимость от импортных субстанций негативно влияет на лекарственную безопасность страны [3].

Тема механохимии и механоактивации достаточно широко рассматривается в исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [4]. В наиболее обобщающих трудах вопрос освещается в традиционном стиле и подходе характерном для литературы академической направленности [5-7]. Исследовате-

ли не ставят перед собой задачи практического воплощения полученных знаний.

Несмотря на то, что первые исследования механохимических воздействий связаны с превращениями органических соединений, до настоящего времени нет однозначных ответов на ряд вопросов о влиянии внешних механических полей на их структуру, свойства, химическую и биологическую активность [8].

Материалы и методы. Сравнительное изучение фармакологической активности субмикро структурированной субстанции лоратадина и базовой субстанции лоратадина проводились на модели экспериментального аллергического контактного дерматита [9]. Данная модель патологии является аллергической реакцией замедленного типа. Животных сенсибилизировали по методу Залкан и Иевлевой. В качестве аллергена применяли 5%-ный спиртово-ацетоновый раствор 2,4-динитрохлорбензола.

Очаг сенсибилизации моделировали на предварительно эпилированной боковой поверхности тела морской свинки. 2,4-динитрохлорбензол наносили на кожу 1 раз в сутки.

Развитие контактного аллергического дерматита определяли по общему состоянию и поведению животных, а также наблюдали за изменениями состояния кожи на месте аппликации. Тяжесть кожных проявлений аллергии обозначали в баллах: 0 – отсутствие реакции; 1-появление красных пятен; 2- умеренная гиперемия; 3-резкое покраснение и отек; 4-наличие эрозий; 5-образование корки и язв. Также измеряли толщину кожной складки для оценки противовоспалительного действия сравниваемых субстанций лоратадина.

Субмикро структурированную и базовую субстанции лоратадина вводили внутривентрикулярно в дозе 0,8 мг/кг/сут. Животным проводилось лечение на протяжении 5 суток на фоне аппликаций 2,4-динитрохлорбензолом.

Статистическую обработку результатов исследования фармакодинамики субстанций лоратадина проводили по общепринятым в фармакологии методам, рассчитывая средние значения показателей (M) и ошибку средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий между средними определяли по критерию Стьюдента. Вероятность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение. Моделирование аллергического

контактного дерматита в течение 5 суток приводило к увеличению кожных проявлений аллергической реакции с 0 баллов до $5,0 \pm 0,30$ по сравнению с интактными животными (таблица 1). Также отмечалось увеличение толщины

кожной складки на месте аппликации аллергена в течение 5 суток с $5,3 \pm 0,3$ мм у интактной группы, до $9,5 \pm 0,15$ мм у животных с моделированием аллергического контактного дерматита (таблица 1).

Таблица 1

Результаты изучения противоаллергической активности субмикроструктурированной и базовой субстанции лоратадина на фоне моделирования контактного аллергического дерматита ($M \pm m$, $n=10$)

Table 1

The results of the study of anti-allergic activity of the submicrostructured and basic substance of loratadine in the setting of simulation of contact allergic dermatitis ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Аллергические проявления кожи (баллы, 0-5)					Толщина кожной складки на месте аппликации аллергена, мм				
	1 сут.	2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.	1 сут.	2 сут.	3 сут.	4 сут.	5 сут.
Интактные	0	0	0	0	0	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$
Контактный аллергический дерматит	$1,5 \pm 0,10$	$3,4 \pm 0,30$	$4,8 \pm 0,20$	$5,0 \pm 0,20$	$5,0 \pm 0,30$	$6,8 \pm 0,50$	$7,5 \pm 0,30$	$8,8 \pm 0,20$	$9,1 \pm 0,18$	$9,5 \pm 0,15$
Контактный аллергический дерматит + базовая субстанция лоратадина	$0,5 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,10$	$2,8 \pm 0,30$	$3,7 \pm 0,13$	$4,0 \pm 0,18$	$5,9 \pm 0,15$	$6,3 \pm 0,11$	$6,9 \pm 0,13$	$7,4 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,16$
Контактный аллергический дерматит + субмикроструктурированная субстанция лоратадина	$0,4 \pm 0,11$	$1,4 \pm 0,13$	$2,7 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,17$	$3,9 \pm 0,12$	$5,7 \pm 0,14$	$6,1 \pm 0,16$	$6,8 \pm 0,14$	$7,1 \pm 0,18$	$8,2 \pm 0,12$

Как показали результаты исследования субмикроструктурированной и базовой субстанции лоратадина, в дозе 0,8 мг/кг/сут. эффективно предотвращали кожных проявления аллергической реакции. Так, на 1 сутки показатели кожных проявлений аллергии на фоне применения субмикроструктурированной и базовой субстанции лоратадина были ниже, чем у животных с патологией среднем $1,0 \pm 0,10$ балла. Аналогичная картина наблюдалась и на 5 сутки (таблица 1). Также у групп животных, где применялись субмикроструктурированная и базовая субстанции лоратадина на фоне моделирования контактного аллергического дерматита наблюдалось к снижению толщины кожной складки в среднем на протяжении 5 суток на $1,3 \pm 0,12$ мм.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективной противоаллергической активности исследуемых субстанций. В целом можно отметить, что применение субмикроструктурированной субстанции лоратадина имело тенденцию к большей эффек-

тивности в сравнении с базовой субстанцией лоратадина. Однако достоверности в значениях не наблюдалось. Для выявления таковой в перспективе необходимо проведение комплекса фармакокинетических и биофармацевтических исследований субстанций на людях в рамках клинических испытаний согласно разрешительной системы.

Выводы:

Изучение противоаллергической активности субстанции лоратадина, выполненная в условиях контактного аллергического дерматита выявило, что субмикроструктурированная субстанция лоратадина обладает противоаллергической активностью, в определенной степени превышающую таковую у базовой субстанции лоратадина.

Для получения доказательных данных необходимо проведение комплекса фармакокинетических и биофармацевтических исследований в рамках полномасштабного клинического изучения субстанции согласно требованиям разрешительной системы РФ.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Хабриева Р.У. М., 2005. 832 с.
- 2 Медицинская статья. Электронный ресурс: <http://medstatia.ru/nanotexnologii-v-medicine/> (дата обращения: 15.03.2012).
- 3 Медицинская газета. Электронный ресурс: <http://www.mgzt.ru/article/844/> (дата обращения: 15.03.2012).
- 4 Российская Бизнес-газета. Тонкая субстанция. Электронный ресурс: <http://www.rg.ru/2009/12/08/lekarstva.html> (дата обращения: 10.11.2015).
- 5 Наследие — механохимия и механоактивация. Электронный ресурс: <http://www.ibeton.ru/a22.php> (дата обращения: 10.11.2015).
- 6 Аввакумов Е.Г. Механические методы активации химических процессов. Новосибирск.: Наука, Сиб. Отд., 1986. 303 с.
- 7 Ходаков Г.С. Физика измельчения. М.: Наука, 1972. 240 с.
- 8 Лесин А.Д. Вибрационные машины в химической технологии. М.: Химия, 1968. 80 с.
- 9 Залкан П.М., Иевлева Е.А. Экспериментальная модель аллергического дерматита / В кн. Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. М., 1965. 106 с.

REFERENCES:

1. Manual on Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances / Ed. Habrieva R.U. M., 2005. 832 p.
2. Medical Articles. Electronic resource: <http://medstatia.ru/nanotexnologii-v-medicine/> (date of access: March 15, 2012).
3. Medical Newspaper. Electronic resource: <http://www.mgzt.ru/article/844/> (date of access: March 15, 2012).
4. Russian Business Newspaper. The Thin Substance. Electronic resource: <http://www.rg.ru/2009/12/08/lekarstva.html> (date of access: November 10, 2015).
5. Heritage – Mechanochemistry and Mechanical Activation. Electronic resource: <http://www.ibeton.ru/a22.php> (date of access: November 10, 2015).
6. Avvakumov E.G. Mechanical Methods of Activation of Chemical Processes. Novosibirsk.: Nauka, Sib. Dep., 1986. 303 p.
7. Hodakov G.S. The Physics of Grinding. M.: Nauka, 1972. 240 p.
8. Lesin A.D. Vibrating Machines in Chemical Technology. M.: Chemistry, 1968. 80 p.
9. Zalkan P.M. Ievleva E.A. The Experimental Model of Allergic Dermatitis / In. Current Issues of Professional Dermatology. M., 1965. 106 p.

УДК 612

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-164-171

*Костина Д.А.,
Покровская Т.Г.,
Мартынова О.В.,
Довгань А.П.,
Литвинова А.С.*

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ОБМЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Костина Дарья Александровна,

*аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Покровская Татьяна Григорьевна,

*д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Мартынова Ольга Викторовна,

*ассистент кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Довгань Антон Павлович,

*аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института, НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

Литвинова Анна Сергеевна,

*студентка 5 курса факультета лечебного дела и педиатрии, Медицинского института,
НИУ «БелГУ»; 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия*

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» (НИУ БелГУ), ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;
E-mail: kostina_da@bsu.edu.ru*

Аннотация

В настоящее время микробиом кишечника рассматривается как один из потенциальных источников формирования метаболической эндотоксемии (двух-трехкратного повышения уровня циркулирующих эндотоксинов в крови). В данном обзоре мы рассмотрим потенциальные причины, молекулярные механизмы и роль метаболической эндотоксемии в формировании сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний для определения диагностических, профилактических и терапевтических стратегий при выявлении факторов риска развития данного патологического состояния.

Ключевые слова: метаболическая эндотоксемия, липополисахарид, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет.

UDC 612

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-164-171

*Kostina D.A.,
Pokrovskaja T.G.,
Martynova O.V.,
Dovgan A.P.,
Litvinova A.S.*

**ROLE OF METABOLIC ENDOTOXEMIA
IN THE DEVELOPMENT OF
CAR-DIOVASCULAR AND METABOLIC
DISEASES**

Kostina Daria Alexandrovna, *Graduate student, Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Pokrovskaja Tatyana Grigorievna,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Martynova Olga Victorovna, *Graduate student, Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Dovgan Anton Pavlovich, *Graduate student, Department of Pharmacology*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Litvinova Anna Sergeevna

Fifth year student, Faculty of general medicine and pediatrics

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: kostina_da@bsu.edu.ru

ABSTRACT

Intestinal microbiom is the one of potential source for development metabolic endotoxemia (a two- to threefold increase in serum concentrations of endotoxins). In this review, we discuss the potential causes, molecular implications and role of metabolic endotoxemia in the development of cardiovascular and metabolic diseases for their diagnosis, prevention, and treatment.

Keywords: metabolic endotoxemia, lipopolysaccharide, atherosclerosis, obesity, diabet mellitus.

Согласно современным представлениям, в основе социально значимых хронических заболеваний, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, таких как атеросклероз, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Альцгеймера, лежит хроническое воспаление низкой градации [17, 24].

Хроническое системное воспаление – это типовой, мультисиндромный, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [2]. Одним из индукторов такого воспаления может являться метаболическая эндотоксемия [4].

Термин «метаболическая эндотоксемия» был введен недавно для отражения комплекса изменений, происходящих в организме при субклиническом (двух-трехкратном) повышении уровня циркулирующих эндотоксинов [17, 29].

Эндотоксины представляют собой липополисахарид, который является структурным компонентом мембраны грамотрицательных бактерий и состоит из липида А, полисахаридного ядра и О-специфической цепи. Липид А является внутренней частью и обеспечивает инициацию воспалительной реакции. О-цепь – это наружная часть липополисахарида, ответственная за формирование типоспецифического иммунитета [5, 16].

В норме, около 5% эндотоксинов поступают в системный кровоток и играют важную роль в поддержании нормальной функции иммунной системы, печени и симпато-адреналовой системы [7].

Повышение уровня циркулирующих эндотоксинов может быть связано с различными причинами: нарушением диеты (повышением потребления жиров и углеводов) [17, 29, 31, 32]; хроническими стрессами [32], курением [17], злоупотреблением алкоголем [17], заболеваниями печени (такими, как неалкогольная жировая болезнь печени, хронические вирусные гепатиты) [15], аутоиммунными заболеваниями (такими, как ревматоидный артрит) [6], хроническими заболеваниями почек [21, 29],

нарушением микроциркуляции в стенке кишечника при хронической сердечной недостаточности [1]. Таким образом, метаболическая эндотоксемия как правило ассоциирована с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Эндотоксины реализуют свои эффекты через активацию рецепторов врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы [17, 24, 29, 36]. Связывание с данными рецепторами приводит к активации нуклеарного фактора NF-κB, который в свою очередь стимулирует транскрипцию генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β). [39] и вызывая дисфункцию клеток иммунной системы, адипоцитов и эндотелиоцитов. [37].

Последние клинические исследования представили доказательства для потенциальной роли Toll-подобных рецепторов, при атеросклерозе и ишемической болезни сердца. Mizoguchi et al. [12] сообщили, что экспрессия Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов в моноцитах коррелирует со степенью и тяжестью заболеваний коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией. Аналогично, у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда также было показано, что увеличение числа циркулирующих TLR4-положительных моноцитов [22].

Кроме того, доказана роль липополисахаридов в развитии оксидативного стресса (нарушения баланса прооксидантной и анти-оксидантной систем) [7, 30, 39], что является одним из патогенетических звеньев в развитии эндотелиальной дисфункции за счет подавления биосинтеза или биоактивности оксида азота. [3].

Способность липополисахаридов Грам(-) микроорганизмов повышать уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) показано в клинических исследованиях (суммарно более 300 человек) на здоровых добровольцах [11, 18].

Последние данные показывают, что метаболическая эндотоксемия, активируя синтез провоспалительных цитокинов, может привести к развитию метаболических заболеваний, таких как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания [11, 15, 23, 25, 31].

Данные многочисленных исследований подтверждают, что в развитии сердечно-со-

судистых и метаболических заболеваний играют важную роль схожие патогенетические звенья: эндотелиальная дисфункция и системное воспаление низкой градации, которое может быть связано с метаболической эндотоксемией. Тесная патогенетическая связь данных нозологий обусловила появление термина «кардиометаболический континуум» [10, 38]. А роль метаболической эндотоксемии в развитии данного состояния позволяет назвать её новой кардиометаболической мишенью для поиска путей фармакологической коррекции и ранней профилактики атеросклероза, ожирения и сахарного диабета второго типа [38].

Дисфункция эндотелия является ранним маркером сердечно-сосудистых заболеваний и проявляется снижением образования и биодоступности оксида азота при одновременном повышении уровня супероксид-аниона и продукции мощных вазоконстрикторов, что приводит к дисбалансу медиаторов, обеспечивающих в норме эндотелий-зависимые процессы [9].

Роль липополисахарида в развитии эндотелиальной дисфункции отражена в клинических и доклинических исследованиях. Так, в исследовании Wiedermann et al. описаны основные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при воздействии липополисахарида: нарушение баланса прокоагулянтной-антикоагулянтной систем, нарушение обмена гомоцистеина, индукция аутоиммунных реакций и повышение уровня эндотелиальных адгезивных молекул. [13]. В экспериментальных исследованиях доказательством формирования эндотелиальной дисфункции является изменение эндотелий-зависимых [19, 30, 34] и эндотелий-независимых реакций [19, 30].

Изменение степени вазорелаксации при проведении манжеточной пробы у пациентов с хроническим гепатитом С служило ранним маркером эндотелиальной дисфункции и было связано с уровнем циркулирующего эндотоксина. [33].

В патогенезе атеросклероза, ассоциированного с метаболической эндотоксемией, важную роль помимо дисфункции эндотелия, хронического воспаления низкой градации и оксидативного стресса, важную роль играет влияние липополисахаридов на обмен холестерина и

триглицеридов. Так, в доклинических исследованиях была показана способность эндотоксинов повышать уровень холестерина, его фракций и триглицеридов [11, 35], в том числе на нокаутных мышцах ApoE-null [35]; ингибировать обратный транспорт холестерина [11, 35] и влиять на обмен фосфатидилхолина [25, 35].

В исследовании Lehr et al. отражены и другие возможные механизмы развития атеросклероза при длительном воздействии малых доз липополисахарида: непосредственное повреждение эндотелиальных клеток, адгезия лейкоцитов, ускорение трансформации макрофагов в пенные клетки [26].

В крупном когортном исследовании (n=2959) у пациентов с ишемической болезнью сердца, определение повышенных уровней в сыворотке липополисахарид-связывающих белков, было связано с повышением уровней общей и сердечно-сосудистой смертности [27]. Выраженность эндотоксемии также коррелирует с частотой и тяжестью развития хронической сердечной недостаточности [1] и смертностью у лиц с заболеваниями почек [20].

Необходимость профилактики и лечения метаболической эндотоксемии позволило начать поиск фармакологических агентов проведение экспериментальных исследований для коррекции данного патологического состояния. Так, свою эффективность по уменьшению выраженности эндотоксемии и хронического воспаления низкой градации показали: пробиотики [31], статины [1, 14] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [34].

Актуальным остается изучение терапевтической эффективности противовоспалительных цитокинов [1] и моноклональных антител к провоспалительным цитокинам – ключевым субстратам, синтез которых повышается при активации эндотоксинами Toll-подобных рецепторов.

Таким образом, необходимо дальнейшее проведение экспериментальных и клинических исследований для того, чтобы использовать сведения о качественном и количественном составе микрофлоры кишечника и уровне циркулирующих эндотоксинов в качестве новых, как диагностических, так и терапевтических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арутюнов Г.П., Былова Н.А., Румянцев С.А. Внекардиальные проявления при хронической сердечной недостаточности. – М., 2013 – 172с.
2. Вёрткин А. Л., Скотников А. С., Губжикова О. М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клиничко-фармакологические ниши рофлумиласта // Лечащий врач. 2013. № 9. С. 85–88.
3. Влияние антиоксидантов на эндотелиальную дисфункцию при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / Якушев В.И. [и др.] // Кубанский научный вестник. 2010 №9 (123). С. 186-190
4. Егорова Е. Н., Калинин М. Н., Мазур Е. С. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. Т.10 (1). С. 16-18.
5. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. // Гастроэнтерология. 2014. №1. С. 18-21
6. Клеточные и гуморальные механизмы антиэндотоксинового иммунитета у больных ревматоидным артритом / Белоглазова К.В. [и др.] // Таврический медицинко-биологический вестник 2009. Том 12, №3. С. 10-14
7. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2006. Т.4, №4. С. 10-15
8. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции / Покровская Т.Г. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2007. № 1-2. С. 146-149.
9. Реалии и перспективы фармакологической коррекции «ADMA-eNOS»-ассоциированных путей при преэклампсии / Покровский М.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6. С. 882-887.
10. Способ моделирования эндотелиальной дисфункции путем воспроизведения метаболических нарушений / Маяков А.И. [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2011. №10(105), вып.14. С. 196-201.
11. A human model of inflammatory cardiometabolic dysfunction; a double blind placebo-controlled crossover trial / Mehta N.N. [et al.] // J Transl Med. 2012; 10. P. 124.
12. Association between Toll-like receptors and the extent and severity of coronary artery disease in patients with stable angina. / Mizoguchi E. [et al.] // Coron Artery Dis. 2007. 18(1). P. 31-8.
13. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. / Wiedermann C.J. [et al.]. // J Am Coll Cardiol. 1999. 34(7). P.1975-81.
14. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells. / Wang Y. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011. 300(5). P. 1743-52.
15. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study / Wong V.W. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. 2015. 42(6). P.731-40. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. NY: CRC Press, 1999. 968.
16. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases / Glaros T.G. [et al.]// Frontiers in Bioscience. 2013. V.5. P. 754-65.

17. Characterization of inflammation and immune cell modulation induced by low-dose LPS administration to healthy volunteers / Dillingh M.R. [et al.] // *J. of Infl.* 2014. 11:28 URL: <http://www.journal-inflammation.com/content/11/1/28> (дата обращения 07.12.2015).
18. Chronic endotoxemia and endothelium-dependent vasodilation in coronary arteries. / Myers P.R. [et al.]// *Shock*. 1996. 6(4). P.267-73.
19. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. / McIntyre C.W., [et al.]// *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011. 6(1) P.133-41.
20. Endotoxins and inflammation in hemodialysis patients. / El-Koraie A.F., [et al.] // *Hemodial Int*. 2013. 17(3). P.359-65.
21. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome. / Methe H. [et al.] // *Circulation*. 2005. 111(20). P. 2654-61.
22. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans // *Int Rev Immunol*. 2015. 25. P. 1-31.
23. Human endotoxemia as a model of systemic inflammation / Andreasen A.S. [et al.] // *Curr Med Chem*. 2008. 15(17). P. 1697-705.
24. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. / Patel P.N. [et al.] // *Arterioscler Thromb Biol*. 2015. 35(3). P. 525-34
25. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. / Lehr H.A [et al.] // *Circulation*. 2001. 104. P. 914-920.
26. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease / Lepper P.M., [et al.] // *Atherosclerosis*. 2011. 219(1). P. 291-710.
27. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? // *Clin Infect Dis*. 2005. 41 Suppl 7. P. 470-80.
28. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk / Neves A.L. [et al.] // *J Mol Endocrinol*. 2013. 51(2). P. 51-64.
29. Milosh T.S., Maksimovich N.Y. The endothelium of the vessels and prooxidative-antioxidative balance in pregnancy rats with endothoxinaemia // *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2015. 59(1). P.55-9.
30. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders / Le Barz M. [et al.]// *Diabetes Metab J*. 2015. 39(4). P. 291-303.
31. Punder K., Pruimboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // *Front Immunol*. 2015; 6. P. 223.
32. Relationship between microbial translocation and endothelial function in HIV infected patients. / Blodgett E. [et al.] // *PLoS One*. 2012. 7(8) P. 4262-4.
33. Role of angiotensin II in endothelial dysfunction induced by lipopolysaccharide in mice. / Lund D.D. [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007. 293(6). P. 3726-31
34. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response / Chistiakov D.A. [et al.]// *Front Microbiol*. 2015. 6 P.671.
35. Serum Levels of Lipopolysaccharide and 1,3-β-D-Glucan Refer to the Severity in Patients with Crohn's Disease / Guo Y. [et al.] // *Mediators Inflamm*. 2015 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464677/> (дата обращения 06.12.2015)
36. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease / Gardiner K.R. [et al.] // *Gut*. 1995. 36(6). P. 897-901.
37. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! / Vinjé S. [et al.] // *Eur Heart J*. 2014. 35(14). P. 883-7.
38. Verma I. Nuclear factor (NF)-κB proteins: therapeutic targets // *Ann Rheum Dis*. 2004. 63(Suppl 2). P. 57-61.

REFERENCES:

1. Arutyunov GP, Bylova NA Rummyantsev SA Extracardiac manifestations in chronic heart failure. – Moscow, 2013 – 172с.
2. Vertkin AL, Skotnikov A., M. Gubzhokova Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease : the role of chronic systemic inflammation and clinical pharmacology of roflumilast // Therapist. 2013. № 9. P. 85–88.
3. The effect of antioxidants on endothelial dysfunction in modeling L-NAME- induced deficiency of nitric oxide / Yakushev V.I [et al.] // Kuban Scientific Herald. 2010 №9 (123). P. 186-190
4. Egorova E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure // Verhnevolzhskiy Medical Journal. 2012. V.10 (1). P. 16-18.
5. Kazyulin AN, Shestakov VA, Babin SM The role of endotoxemia in the pathogenesis of NASH // Gastroenterology. 2014. №1. P. 18-21
6. Cellular and humoral immune mechanisms antiendotoxin patients with rheumatoid arthritis / Beloglazova K.V. [et al.]// Tauride biomedical Gazette. 2009. V.12, N3. P. 10-14
7. Petukhov VA Dysbiosis, endotoxin aggression, abnormal liver function and endothelial dysfunction in surgery. Modern approach to the problem // Therapist. 2006. V.4, №4. P. 10-15
8. Principles of pharmacological correction of endothelial dysfunction / Pokrovskaya T. G. [et al.] // Kuban Scientific Herald. 2007. № 1-2. P. 146-149.
9. Realities and prospects for pharmacological correction of «ADMA-eNOS»-associated ways in preeclampsia Pokrovsky M.V. [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010. № 6. P. 882-887.
10. Method of endothelial dysfunction modeling by simulating the metabolic disorders / Mayakov A.I. [et al.] // Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy. 2011. №10(105), issue 14. P. 196-201.
11. A human model of inflammatory cardio-metabolic dysfunction; a double blind placebo-controlled crossover trial / Mehta N.N. [et al.] // J Transl Med. 2012; 10. P. 124.
12. Association between Toll-like receptors and the extent and severity of coronary artery disease in patients with stable angina. / Mizoguchi E. [et al.] // Coron Artery Dis. 2007. 18(1). P. 31-8.
13. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. / Wiedermann C.J. [et al.]. // J Am Coll Cardiol. 1999. 34(7). P.1975-81.
14. Atorvastatin suppresses LPS-induced rapid upregulation of Toll-like receptor 4 and its signaling pathway in endothelial cells. / Wang Y. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011. 300(5). P. 1743-52.
15. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study / Wong V.W. [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. 2015. 42(6). P.731-40. Brade H. Endotoxin in Health and Disease. NY: CRC Press, 1999. 968.
16. Causes and consequences of low grade endotoxemia and inflammatory diseases / Glaros T.G. [et al.]// Frontiers in Bioscience. 2013. V.5. P. 754-65.
17. Characterization of inflammation and immune cell modulation induced by low-dose LPS administration to healthy volunteers / Dillingh M.R. [et al.] // J. of Infl. 2014. 11:28 URL: <http://www.journal-inflammation.com/content/11/1/28> (дата обращения 07.12.2015).
18. Chronic endotoxemia and endothelium-dependent vasodilation in coronary arteries. / Myers P.R. [et al.]// Shock. 1996. 6(4). P.267-73.

19. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. / McIntyre C.W., [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. 2011. 6(1) P.133-41.
20. Endotoxins and inflammation in hemodialysis patients. / El-Koraie A.F., [et al.] // Hemodial Int. 2013. 17(3). P.359-65.
21. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome. / Methe H. [et al.] // Circulation. 2005. 111(20). P. 2654-61.
22. Gnauck A., Lentle R.G., Kruger M.C. The characteristics and function of bacterial lipopolysaccharides and their endotoxic potential in humans // Int Rev Immunol. 2015. 25. P. 1-31.
23. Human endotoxemia as a model of systemic inflammation / Andreasen A.S. [et al.] // Curr Med Chem. 2008. 15(17). P. 1697-705.
24. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. / Patel P.N. [et al.] // Arterioscler Thromb Biol. 2015. 35(3). P. 525-34
25. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. / Lehr H.A [et al.] // Circulation. 2001. 104. P. 914-920.
26. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease / Lepper P.M., [et al.] // Atherosclerosis. 2011. 219(1). P. 291-710.
27. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? // Clin Infect Dis. 2005. 41 Suppl 7. P. 470-80.
28. Metabolic endotoxemia: a molecular link between obesity and cardiovascular risk / Neves A.L. [et al.] // J Mol Endocrinol. 2013. 51(2). P. 51-64.
29. Milosh T.S., Maksimovich N.Y. The endothelium of the vessels and prooxidative-antioxidative balance in pregnancy rats with endothoxinaemia // Patol Fiziol Eksp Ter. 2015. 59(1). P.55-9.
30. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders / Le Barz M. [et al.] // Diabetes Metab J. 2015. 39(4). P. 291-303.
31. Punder K., Pruimboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // Front Immunol. 2015; 6. P. 223.
32. Relationship between microbial translocation and endothelial function in HIV infected patients. / Blodget E. [et al.] // PLoS One. 2012. 7(8) P. 4262-4.
33. Role of angiotensin II in endothelial dysfunction induced by lipopolysaccharide in mice. / Lund D.D. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007. 293(6). P. 3726-31
34. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response / Chistiakov D.A. [et al.] // Front Microbiol. 2015. 6 P.671.
35. Serum Levels of Lipopolysaccharide and 1,3- β -D-Glucan Refer to the Severity in Patients with Crohn's Disease / Guo Y. [et al.] // Mediators Inflamm. 2015 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4464677/> (дата обращения 06.12.2015)
36. Significance of systemic endotoxaemia in inflammatory bowel disease / Gardiner K.R. [et al.] // Gut. 1995. 36(6). P. 897-901.
37. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come! / Vinjé S. [et al.] // Eur Heart J. 2014. 35(14). P. 883-7.
38. Verma I. Nuclear factor (NF)- κ B proteins: therapeutic targets // Ann Rheum Dis. 2004. 63(Suppl 2). P. 57-61.