

с е т е в о й н а у ч н ы й ж у р н а л ISSN 2313-8955

НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

R E S E A R C H R E S U L T

Том 3 | № 1
Volume 3 |

МЕДИЦИНА
И ФАРМАЦИЯ

MEDICINE
AND PHARMACY

Сайт журнала:

research-result.ru

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС77-55674 от 28 октября 2013 г.

The journal has been registered at the Federal service for supervision of communications information technology and mass media (Roskomnadzor)
Mass media registration certificate El. № FS 77-55674 of October 28, 2013



Том 3, № 1. 2017

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2014 г.

ISSN 2313-8955



Volume 3, № 1. 2017

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2014

ISSN 2313-8955

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Ефремова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Новиков О.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Камышникова Л.А.**, кандидат медицинских наук, доцент
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Чурнов М.И., доктор медицинских наук, профессор
Гонтарев С.Н., доктор медицинских наук, профессор
Осипова О.А., доктор медицинских наук, профессор
Ярош А.Л., доктор медицинских наук, профессор
Романова Т.А., доктор медицинских наук, профессор
Пахомов С.П., доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Куликовский В.Ф., доктор медицинских наук, профессор, Россия
Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, Россия
Спичак И.В., доктор фармацевтических наук, профессор, Россия
Халикова М.А., кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник, Чехия
Лесовой В.Н., доктор медицинских наук, профессор, Украина
Павлов Ч.С., доктор медицинских наук профессор, Россия
Павлова Т.В., доктор медицинских наук, профессор, Россия
Журавлева Л.В., доктор медицинских наук, профессор, Украина
Настаушева Т.Л., доктор медицинских наук, профессор, Россия
Гольцев А.Н., доктор медицинских наук, профессор, Украина
Гостищев В.К., академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Россия

EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **Olga A. Efremova**, Doctor of Medicine sciences, Professor
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **Oleg O. Novikov**, Doctor of pharmacy sciences, Professor
EXECUTIVE SECRETARY: **Ludmila A. Kamyshnikova**, Ph.D. in Medicine sciences, Associate Professor
ENGLISH TEXT EDITOR: **Igor V. Lyashenko**, Ph.D. in Philology, Associate Professor

EDITORIAL BOARD:

Mikhail I. Churnosov, Doctor of medicine sciences, Professor
Sergei N. Gontarev, Doctor of medicine sciences, Professor
Olga A. Osipova, Doctor of medicine sciences, Professor
Andrey L. Yarosh, Doctor of medicine sciences, Professor
Tatyana A. Romanova, Doctor of medicine sciences, Professor
Sergey P. Pakhomov, Doctor of medicine sciences, Professor

CONSULTING EDITORS:

Vladimir F. Kulikovskiy, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia
Nina I. Zhernakova, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia
Irina V. Spichak, Doctor of pharmacy sciences, Professor, Russia
Maria A. Khalikova, Ph.D. in pharmacy sciences, Postdoc Researcher, Czech Republic
Vladimir N. Lesovoy, Doctor of medicine sciences, Professor, Ukraine
Chavdar S. Pavlov, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia
Tatyana V. Pavlova, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia
Larysa V. Zhuravlyova, Doctor of medicine sciences, Professor, Ukraine
Tat'yana L. Nastausheva, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia
Anatoliy N. Gol'cev, Doctor of medicine sciences, Professor Russia
Viktor K. Gostishchev, Academician of R.A.M.S. Doctor of medicine sciences, Professor, Russia

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Издатель: НИУ «БелГУ». Адрес издателя: 308015 г. Белгород, ул. Победы, 85. Журнал выходит 4 раза в год

Founder: Federal state autonomous educational establishment of higher education
«Belgorod State National Research University»
Publisher: Belgorod State National Research University
Address of publisher: 85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia
Publication frequency: 4/year

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Терешкин К.И., Терешкина Е.И. Структурно-функциональное состояние костной ткани у лиц молодого возраста с остеоартрозом в зависимости от уровня плазматического апелина и полиморфизма гена лактазы	3	Tereshkin K.I., Tereshkina O.I. The structural and functional status of the bone in young people with osteoarthritis depending on the level of plasma apelin and polymorphism of the lactase gene	3
Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа	8	Pyvovarov A.V. Relationship between insulin-like growth factor- 1 and indicators of the carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus	8

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

BIOMEDICAL SCIENCES

Сычева Н.Л., Фаустов Л.А. Эндокринный компонент ранней онкологической патологии при экспериментальном раке кишечника	15	Sycheva N.L., Faustov L.A. Endocrine component of early oncologic pathology in experimental cancer of bowels	15
---	-----------	---	-----------

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Коломиец В.М. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ инфицированных	24	Kolomiyets V.M. Efficiency of chemoprophylaxis of tb in HIV-positive patients	24
Кузьминов О.М., Фетисова В.И., Фетисов И.А. Информационная модель анализа качества медицинской помощи конкретному больному для дидактического обеспечения образовательных программ	31	Kuzminov O.M., Fetisova V.I., Fetisov I.A. An information model of analysis of the quality of care for the individual patient for the provision of didactic educational programs	31

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И., Геращенко А.Д. Оценка степени влияния комбинации производного коричной кислоты и соединения полифенольной структуры на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок	42	Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganesyanyan E.T., Pozdnyakov D.I., Geraschenko A.D. Assessing the influence of the combination of cinnamic acid derivative and polyphenolic structure compound on physical performance and psycho-emotional state of animals under continuous exhaustive loads	42
Белюсова О.В., Белоусов Е.А., Дорохова Н.Н. Применение фармакоэкономических методов для оптимизации закупок лекарственных препаратов для лечения стоматита в аптечной организации	48	Belousova O.V., Belousov Ye.A., Dorokhova N.N. The application of pharmacoeconomic methods to optimize procurement of medicines for stomatitis in pharmacies	48
Лозовицкий Д.А. Изучение липофильных веществ травы <i>Taraxacum officinale</i> wigg.	56	Lozovitsky D.A. The study of lipophilic substances of <i>Taraxacum officinale</i> wigg herb	56

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE**

УДК: 616.71/.72-018.4-053.81-078:57.088.6/7

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-3-7

Терешкин К.И.,
Терешкина Е.И.**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ
ТКАНИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОАРТРОЗОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКОГО АПЕЛИНА
И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЛАКТАЗЫ**Харьковский национальный медицинский университет
пр. Ленина Научный, 4, Харьков, 61000, Украина
E-mail: doktorr1989@mail.ru**Аннотация**

В исследовании проведено детальное изучение влияния уровня содержания плазматического апелина-13 на развитие нарушений структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с остеоартрозом (ОА) в зависимости от разных вариантов полиморфизма гена лактазы (LCT). В комплексном исследовании 96-ти больных ОА определено, что среди всех пациентов, которые принимали участие в исследовании, преобладают лица с гетерозиготным генотипом СТ и гомозиготным СС, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем пациентов с генотипом ТТ (соответственно, 50%, 40,6% и 9,3%, $p < 0,05$). Выявлено, что пациенты с ОА с олигоморфным вариантом С преобладали (более, чем в 10 раз, $p < 0,001$) над лицами с генотипом ТТ. Доказано влияние полиморфизма гена LCT на уровни вариативности концентрации плазматического апелина: вариант полиморфизма СС является наиболее неблагоприятным по формированию остеопороза (76,8% лиц имели нарушения СФСКТ). Поэтому можно констатировать, что возможной метаболической индивидуальностью таких пациентов (гомозиготных по СС) является относительное уменьшение концентрации плазматического апелина на фоне формирования остеопенических состояний.

Ключевые слова: остеоартроз; остеопороз; остеопения; апелин-13; ген лактазы.

Tereshkin K.I.,
Tereshkina O.I.**THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF THE BONE IN YOUNG
PEOPLE WITH OSTEOARTHRITIS DEPENDING ON THE LEVEL OF
PLASMA APELIN AND POLYMORPHISM OF THE LACTASE GENE**Kharkiv National Medical University
4 Lenina Nauchny Ave., Kharkiv, 61000, Ukraine
E-mail: doktorr1989@mail.ru**Abstract**

The authors carried out a detailed study of the influence of the plasmatic levels of apelin-13 on the development of structural and functional disorders condition of the bone tissue in patients with osteoarthritis (OA), depending on different versions of the polymorphism of the lactase gene (LCT). In a comprehensive study of 96 patients with OA, the authors revealed that among all patients participating in the study, the dominant group is composed of those with heterozygous genotype СТ and homozygous СС, the frequency of which was found significantly higher than in patients with genotype ТТ (respectively, 50%, 40,6% and 9.3%, $p < 0.05$). It was found that patients with OA with oligomorphic variant prevailed (more than 10-fold, $p < 0.001$) over the individuals with genotype ТТ. The study has proved the impact of polymorphism of the LCT gene variability in the levels of plasmatic concentrations of apelin: the polymorphism СС variant is the most unfavorable for the development of osteoporosis (76.8% of patients had impaired bone density). Therefore, the authors state that the possible metabolic individuality of these patients (homozygous СС) is a relative decrease in the concentrations of plasmatic apelin on the background of the formation of osteopenic states.

Keywords: osteoarthritis; osteoporosis; osteopenia; apelin-13; lactase gene.

Введение. Остеопороз (ОП) и остеоартроз (ОА) относят к числу наиболее распространенных заболеваний, имеющих общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Оба заболевания характеризуются хроническим болевым синдромом, существенно снижают качество жизни и приводят к ранней инвалидизации пациентов [15].

Известно, что ОП – распространенное системное метаболическое заболевание скелета, сопровождающееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани с последующим повышением ее хрупкости и увеличением риска переломов, тогда как ОА – метанолическое дегенеративное заболевание, при котором поражаются все компоненты сустава: суставной хрящ, капсула, субхондральная кость и периартикулярные ткани [1].

Исследования взаимосвязи между ОА и ОП проводят на разных уровнях – популяционном, организменном, тканевом, клеточном и молекулярном [11]. Изучают минеральную плотность костной ткани (МПКТ), сходство и различие в проявлении боли и функциональной активности пациентов, а также используют экспериментальные модели, методы генетики и биомеханики [16].

ОП – одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний, проявляющееся нарушением плотности костной ткани и повышенным риском переломов. Во всем мире в структуре заболеваемости и смертности ОП занимает ведущее место среди населения старших возрастных групп. Однако в последние годы проявления остеопении и остеопороза встречаются и у молодых людей. Это связано с соматической патологией, эндокринными заболеваниями, образом жизни, дефицитом кальция и витамина D в питании и другими факторами [17].

Одним из путей развития склонности к ОА является лактазная непереносимость (ЛН), при которой из-за отсутствия кишечной лактазы, лактоза не может быть расщеплена до глюкозы и галактозы [8]. Ряд публикаций свидетельствуют о высокой информативности, доступности и малоинвазивности генетических методов диагностики ЛН [10]. Исследование полиморфизма -13910 C>T гена лактазы (LPH, или LCT) имеет диагностическое и прогностическое значение, позволяет выявить лактозную непереносимость и предусмотреть ее развитие [12]. Ген LPH (LCT) кодирует аминокислотную последовательность фермента лактазы. Этот фермент образуется в тонком кишечнике и участвует в расщеплении лактозы.

Полиморфизм этого гена влияет на выработку лактазы. При этом нормальный вариант полиморфизма (С) связан со снижением синтеза лактазы, а мутантный вариант Т – с сохранением лактазной активности во взрослом возрасте. Таким образом, гомозиготные носители варианта С способны к усвоению лактозы (уровень синтеза мРНК гена лактазы у них снижен до 2-22%). Гомозиготные носители варианта Т легко усваивают лактозу [5].

Распространенность ЛН у взрослых варьирует в зависимости от региона от 3% – в Дании, в Финляндии и Швейцарии – 16%, в Германии – 18%, в Австрии – 20-25%, в Англии – 20-30%, Франции – 42%, 50-60% – в Греции, Испании и Италии, более 75% – в Турции, в странах Юго-Восточной Азии, среди афроамериканцев США – 80-100%, в Европейской части России – 16-18%, ЛН у взрослых евреев-ашкенази – 70-80% [2, 9]. То есть, чем южнее ареал обитания популяции, тем чаще встречается генетический вариант СС полиморфизму – 13910 C>T гена лактазы (LCT). Такая взаимосвязь, по-видимому, обусловлена нарушением в метаболизме кальция вследствие уменьшения толерантности к лактозе [7]. Для гетерозигот ЛН не характерна [12].

В 2010 Ну Р.Ф. исследована взаимосвязь ОА с активностью отдельных гормонов жировой ткани, а именно апелина; обнаружено, что уровень апелина в сыворотке крови и синовиальной жидкости коррелирует с тяжестью ОА, а уровни рецепторов в хондроцитах значительно выше, чем у практически здоровых людей [6]. Эти данные позволяют предположить, что избыток апелина в сыворотке крови может способствовать прогрессированию ОА [6]. Следует отметить, что экспрессия одного из факторов ожирения – апелина – модулируется воспалительными медиаторами, такими как фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин-6 и интерферон, то есть уровень апелина коррелирует с маркерами воспаления; допускается, что изменения содержания апелина в крови является ответом на воспаление и компенсаторным механизмом при дисметаболических нарушениях [14].

Цель исследования заключалась в изучении содержания апелина в сыворотке крови у больных остеоартрозом во взаимосвязи с полиморфизмом гена лактазы и структурно-функциональным состоянием костной ткани.

Материалы и методы исследований. В исследовании задействованы 96 пациентов (24 мужского и 72 женского пола) в возрасте 35,54 ±

0,9 г. с верифицированным диагнозом ОА. Пациенты дополнительно обследованы для определения полиморфизма гена LCT (выполнено с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) методом полимеразной цепной реакции для амплификации в режиме реального времени с использованием флюоресцентных меток на шести канальном анализаторе Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia). Диагностику нарушений структурно-функционального состояния костной ткани (СФСКТ) выполняли по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Explorer QDR W» (Hologic); критериями оценки были: показатель отклонения костной массы (BMD), в том числе T- и Z-критерии [4]. Определяли содержание апелина в сыворотке крови с использованием наборов "Phoenix" (USA), методом иммуноферментного анализа. При обобщении результатов использованы методы клинко-статистического анализа и вариационной статистики (расчет средних величин, погрешностей, одностороннего критерия

достоверности Стьюдента), а также элементы полиномиального анализа и моделирования, реализованными стандартным пакетом прикладных программ вариационной статистики: Stadia 6.0, Statistica for Windows 6.0.

Результаты и их обсуждение.

Определено, что среди больных ОА преобладают пациенты с генотипами СТ и СС, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем пациентов с генотипом ТТ (соответственно 50%, 40,6% и 9,3%, $p < 0,05$). Пациенты с ОА с олигоморфным вариантом С преобладали (более, чем в 10 раз, $p < 0,001$) над лицами с генотипом ТТ.

Анализ содержания плазматического апелина среди больных ОА во взаимосвязи с полиморфизмом гена лактазы и СФСКТ (табл. 1) обнаружил, что у пациентов, которые имели генотип СС и СТ, уровень плазматического апелину был достоверно выше, чем у пациентов с генотипом ТТ (соответственно, $(71,27 \pm 2,24)$, $(72,60 \pm 3,18)$ и $(50,50 \pm 4,31)$ пг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 1

Уровень плазматического апелина у больных остеоартрозом с различными вариантами полиморфизма гена лактазы при различных структурно-функциональных состояниях костной ткани

Table 1

The level of plasmatic apelin in osteoarthritis patients with different variants of the lactase gene polymorphisms with different structural and functional state of the bone tissue

Полиморфные варианты гена		Пациенты с ОА		Структурно-функциональное состояние костной ткани					
				Нарушенное				Не нарушенное	
				остеопения		остеопороз			
код	аллели	абс., чел.	M±m, пг/мл	абс., чел.	M±m, пг/мл	абс., чел.	M±m, пг/мл	абс., чел.	M±m, пг/мл
С-13910Т	СС	39	71,27 ±2,24 ^a	20	65,72 ±3,07 ^b	10	68,03 ±3,89	9	87,21 ±5,62 ^{a, b}
	СТ	48	72,60 ±3,18	22	74,26 ±4,53 ^d	3	63,45 ±3,71	23	73,22 ±4,82
	ТТ	9	50,50 ±4,31 ^c	1	51,01	1	41,03	7	51,78 ±5,68 ^c
	Всего	96	70,23 ±2,87	43	71,34 ±2,04 ^d	14	65,02 ±2,64	39	72,60 ±5,87

Примечание: ^a – достоверное различие соответствующих показателей между гомозиготами по 1-й аллели и гомозиготами по 2-й аллели; ^b – между гомозиготами по 1-й аллели и гетерозиготами; ^c – между гомозиготами по 2-й аллели и гетерозиготами; ^d – между пациентами с остеопенией и остеопорозом, на уровне не менее $p < 0,05$.

Выявлено, что и среди пациентов с генотипами СТ и СС с сочетанным течением ОА и ОП уровни содержания апелина обнаружены практически одинаково более низкими, чем в группе больных ОА без нарушения СФСКТ (соответственно, гомозиготы СС с ОП – $(68,03 \pm 3,89)$, гетерозиготы с ОП – $(63,45 \pm 3,71)$ пг/мл, гомозиготы СС без нарушений СФСКТ – $(87,21 \pm 5,62)$, гетерозиготы без нарушений СФСКТ – $(73,22 \pm 4,82)$ пг/мл, $p < 0,05$).

Следует отметить, что у больных с

генотипом СС при сочетании остеоартроза и остеопении уровни содержания плазматического апелина также были ниже $(65,72 \pm 3,07)$, чем у пациентов без нарушения СФСКТ $(87,21 \pm 5,62)$ пг/мл, $p < 0,05$. Также выявлено, что уровень плазматического апелина у пациентов с генотипом ТТ среди больных ОА без нарушений СФСКТ был достоверно ниже $(51,78 \pm 5,68)$, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом СТ $(73,22 \pm 4,82)$ пг/мл, $p < 0,05$.

Сравнительный анализ содержания

плазматического апелина в зависимости от полиморфизма гена лактазы обнаружил, что у 22-х гетерозиготных пациентов с генотипом СТ, которые имели остеопению, уровень

плазматического апелина составил $(74,26 \pm 4,53)$ пг/мл, $p < 0,05$, что является достоверно выше, чем у пациентов с тем же генотипом, которые имели остеопороз $(63,45 \pm 3,71)$ пг/мл, $p < 0,05$.

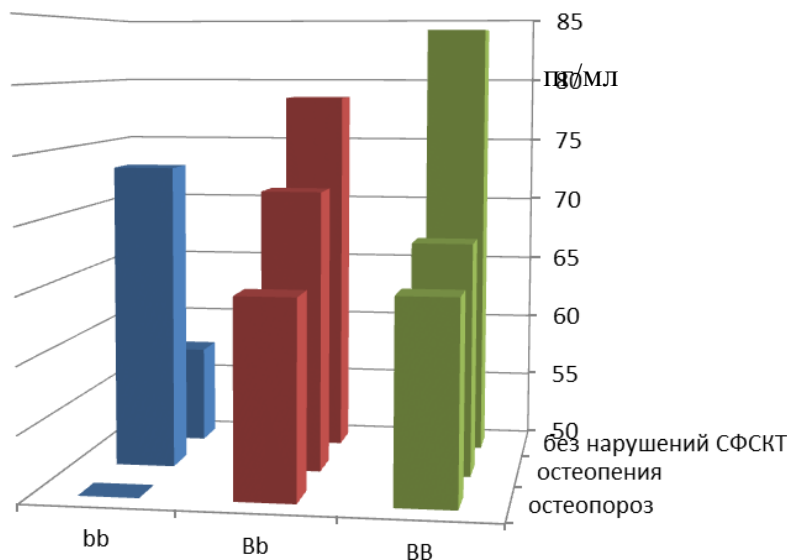


Рис.1. Уровень плазматическому апелину у пациентов с остеоартрозом в зависимости от полиморфизма гена лактазы и структурно-функционального состояния костной ткани

Fig.1. The level of plasmatic apelin in patients with osteoarthritis depending on the lactase gene polymorphisms and the structural-functional state of the bone tissue

Итак, исходя из того, что среди гомозиготных пациентов с генотипом ТТ с ОА только в 22,2% случаев (табл. 1) выявлены нарушения СФСКТ и учитывая относительно пониженные уровни плазматического апелина, можно констатировать, что вариант полиморфизма СС гена LCT является наиболее неблагоприятным при формировании остеопороза (76,8% лиц имели нарушения СФСКТ). Отдельно отмечаем, что возможной метаболической индивидуальностью таких пациентов (гомозиготных по СС) является относительное уменьшение концентрации плазматического апелину на фоне формирования остеопенических состояний (рис. 1).

Выводы.

1. Таким образом, установлено, что среди больных ОА преобладают пациенты с генотипом СТ и СС, частота которых выявлена достоверно более высокой, чем у пациентов с генотипом ТТ (соответственно 50%, 40,6% и 9,3%, $p < 0,05$). Больные с ОА с олигоморфным вариантом С преобладали (более, чем в 10 раз, $p < 0,001$) над пациентами с генотипом ТТ.

2. Доказано влияние полиморфизма гена LCT на уровни вариативности концентрации плазматического апелина: вариант полиморфизма СС является наиболее неблагоприятным по формированию остеопороза (76,8% лиц имели

нарушения СФСКТ). Поэтому можно констатировать, что возможной метаболической индивидуальностью таких пациентов (гомозиготных по СС) является относительное уменьшение концентрации плазматического апелина на фоне формирования остеопенических состояний.

Перспективы дальнейших исследований связаны с клиническим изучением особенностей течения ОА под влиянием полиморфизма других генов для разработки системы прогнозирования заболевания.

Список литературы

1. Корж Н.А., Яковенчук Н.Н., Дедух Н.В. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? // Ортопедия, травматология и протезирование. 2013. № 4. С. 102-110.
2. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и Центральной Азии 2010 // International Osteoporosis Foundation. 2011. 68 с.
3. Поворознюк В.В., Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування // Донецьк: Заславський О. Ю. 2014. 262 с.
4. Радченко В.А., Костерин С.Б., Дедух Н.В., Побел Е.А. Костная денситометрия в клинической практике // Ортопедия, травматология и протезирование. 2015. № 2. С. 100-108.

5. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L. The Frequency of the LCT * – 13910 C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Med. Princ. Pract.* 2016. Vol. 25. Pp. 18-20.

6. Hu P.F., Chen W.P., Tang J.L., Bao J.P., Wu L.D. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int. J. Mol. Med.* 2010. Vol. 26(3). Pp.357-63.

7. Jellema P., Schellevis F.G., Windt D.A. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM.* 2010. Vol. 103. Pp. 555-572.

8. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. Vol. 49. Pp. 177-184.

9. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. Pp. 113-121.

10. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka R.S. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United. European. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 3. Pp.151-159.

11. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. Pp. 1-71.

12. Płoszaj T., Jerszyńska B., Jędrychowska-Dańska K., Lewandowska M. Mitochondrial DNA genetic diversity and LCT -13910 and delta F508 CFTR alleles typing in the medieval sample from Poland. *Homo.* 2015. Vol. 66. P. 229-250.

13. Pohl D., Savarino E., Hersberger M. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. Pp. 900-907.

14. Rai M.F., Sandell L.J. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013. Vol. 37(9). Pp. 1238-1246.

15. Ramonda R., Sartori L., Ortolan A., Frallonardo P., Lorenzin M. The controversial relationship between osteoarthritis and osteoporosis: an update on hand subtypes. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 10. Pp. 954-960.

16. Valdes A. M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. – P. 70.

References

1. Korzh N.A., Yakovenchuk N.N., Dedukh N.V. Osteoporosis and Osteoarthritis: pathogenesis related diseases? *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics.* 2013. № 4. Pp. 102-110.

2. Lesniak O.M. Audit of the state of osteoporosis problems in Eastern Europe and Central Asia in 2010. *International Osteoporosis Foundation.* 2011. 68 p.

3. Povorozniuk V.V., Pludovski P. The deficit and the lack of Vitamin D: epidemiology, diagnostics, prevention and treatment. *Donetsk, Zaslavsky A. Yu / V.V. Povorozniuka,* 2014. 262 p.

4. Radchenko V.A., Kosteryn S.B., Dedukh N.V., Pobel E.A. Bone densitometry in clinical practice. *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics.* 2015. № 2. Pp. 100-108.

5. Boschmann S.E. The Frequency of the LCT * – 13910 C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil / S.E. Boschmann, A.B. Boldt, I.R. de Souza, M.L. Petzl-Erler [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2016. – Vol. 25. – P. 18-20.

5. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L. The Frequency of the LCT * – 13910 C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Med. Princ. Pract.* 2016. Vol. 25. Pp. 18-20.

6. Hu P.F., Chen W.P., Tang J.L., Bao J.P., Wu L.D. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int. J. Mol. Med.* 2010. Vol. 26(3). Pp.357-63.

7. Jellema P., Schellevis F.G., Windt D.A. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM.* 2010. Vol. 103. Pp. 555-572.

8. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2013. Vol. 49. Pp. 177-184.

9. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. Pp. 113-121.

10. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H., Fried M., Vavricka R.S. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United. European. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 3. Pp.151-159.

11. Pelletier J.-P. Osteoporosis and osteoarthritis: similarities and 108 differences in experimental models. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. Pp. 1-71.

12. Płoszaj T., Jerszyńska B., Jędrychowska-Dańska K., Lewandowska M. Mitochondrial DNA genetic diversity and LCT -13910 and delta F508 CFTR alleles typing in the medieval sample from Poland. *Homo.* 2015. Vol. 66. P. 229-250.

13. Pohl D., Savarino E., Hersberger M. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. Pp. 900-907.

14. Rai M.F., Sandell L.J. Relationship of age and body mass index to the expression of obesity and osteoarthritis-related genes in human meniscus. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013. Vol. 37(9). Pp. 1238-1246.

15. Ramonda R., Sartori L., Ortolan A., Frallonardo P., Lorenzin M. The controversial relationship between osteoarthritis and osteoporosis: an update on hand subtypes. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 10. Pp. 954-960.

16. Valdes A. M. Human genetics of osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2013. Vol. 24. – P. 70.

Терешкин Константин Игоревич, ассистент кафедры физической реабилитации и спортивной медицины

Терешкина Елена Игоревна, студентка 2 курса

Tereshkin Kostiantyn, Assistance Lecturer, Department of Physical Rehabilitation and Sports

Tereshkina Olena, 2nd-year Student

УДК [616.12 – 008.331.1: 616.379 – 008.64] – 036: 577.124: 612.017] DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14

Пивоваров А.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА – 1 И ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет
пр. Науки, 4 г. Харьков 61022 Украина
E-mail: Jakov09@meta.ua

Аннотация

Актуальность. Инсулин и инсулиноподобного фактора роста – 1 рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации. Несмотря на уже известные механизмы влияния инсулиноподобного фактора роста – 1, остаются неполностью выясненными вопросы участия соматомедина в регуляции углеводного обмена у больных с АГ и у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Изучение роли инсулиноподобного фактора роста – 1 в патогенезе СД 2 типа является актуальной проблемой, которая требует дополнительного изучения.

Проблема. Проведена оценка корреляционных взаимосвязей между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 в крови и показателями состояния углеводного обмена.

Материалы и методы. Обследовано 120 человек, из которых 100 больных кардиологического и эндокринологического профиля и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. В первую группу вошли 60 больных АГ, во вторую – 40 пациентов с сочетанной патологией АГ и СД 2 типа. Определялся уровень глюкозы крови натощак, уровень инсулина, гликозилированного гемоглобина, инсулиноподобного фактора роста-1, вычислялся индекс НОМА-IR.

Результаты. Самый высокий средний уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в крови наблюдался среди больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Во всех выделенных группах наблюдался прямая корреляционная связь между уровнем инсулиноподобного фактора роста – 1 в крови и величине индекса НОМА-IR. Наибольшее значение коэффициента корреляции оказалось во второй группе среди больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

Выводы. Установлено, что выявление высокого уровня инсулиноподобного фактора роста – 1 в крови позволяет установить риск прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных артериальной гипертензией на ранних этапах, что способствует повышению эффективности ранней диагностики сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста – 1; артериальная гипертензия; сахарный диабет 2 типа.

Pivovarov A.V.

RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR- 1 AND INDICATORS OF THE CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2DIABETES MELLITUS

Kharkiv National Medical University, 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine
E-mail: Jakov09@meta.ua

Abstract

Relevance. Insulin and insulin-like growth factor-1 are regarded as a single signal system that regulates the metabolism and processes of cell growth and differentiation. Despite the known mechanisms of the effect of insulin-like growth factor-1, there are still some unclear issues regarding somatomedin participation in the regulation of carbohydrate metabolism in patients with hypertension and in patients with concomitant hypertension and over with type 2 diabetes mellitus. Studying the role of insulin-like growth factor-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus is an urgent problem that requires further investigation.

Problem. The author studies the correlations between the level of insulin-like growth factor – 1 in the blood and indicators of the state of carbohydrate metabolism.

Materials and methods. A total of 120 people, including 100 patients with cardiological and endocrinological problems, and 20 healthy subjects in the control group. The first group included 60 patients with hypertension, the second – 40 patients with combined pathology of hypertension and type 2 diabetes mellitus. The researches determined the level of blood sugar on an empty stomach, the level of insulin, glycosylated hemoglobin, insulin-like growth factor-1, and calculated the HOMA-IR index.

Results. The highest average level of insulin-like growth factor-1 in blood was observed in patients with a concomitant course of hypertension and type 2 diabetes mellitus. All selected groups observed a direct correlation between the level of insulin-like growth factor-1 in the blood and the value of the HOMA-IR index. The highest value of the correlation coefficient turned out to be in the second group of patients with a concomitant course of hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Conclusions. It was found that the detection of high levels of insulin-like growth factor-1 in the blood allows to set the risk of progression of disorders of the carbohydrate metabolism in hypertensive patients in the early stages, thereby increasing the effectiveness of an early diagnosis of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: insulin-like growth factor-1; arterial hypertension; diabetes mellitus type 2.

Введение. У больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа имеют место патогенетически обоснованные механизмы формирования высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 3]. Дисметаболизм глюкозы развивается задолго до возникновения нарушения толерантности к глюкозе, уже на ранней стадии выявляются инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия и возникают начальные макрососудистые осложнения [6].

Клинические исследования подтверждают наличие отягощения при развитии сочетанной патологии АГ и СД 2 типа с ухудшением прогноза течения заболевания у таких пациентов [6, 12, 15].

При сочетанном течении АГ и СД 2 типа возрастает частота госпитализации [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 7]. Клинические и молекулярные механизмы инсулинорезистентности аккумулируют другие повреждающие сосудистые факторы [3, 5]. Возникает потребность в поиске новых биохимических маркеров ранних нарушений обмена глюкозы. Одним из регуляторов углеводного обмена является гуморальная сигнальная система, которая включает в себя соматомедина, среди которых инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) занимает ведущее место [3]. ИФР-1 – это полипептид, который по своим свойствам подобен инсулину [8].

Инсулин и ИФР-1 структурно похожи, часть влияния инсулина реализуется через рецепторы к

ИФР-1 в эндотелиоцитах, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Данные клинических исследований свидетельствуют об активном самостоятельном участии ИФР-1 в процессах сосудистого ремоделирования [2, 11**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Уровень ИФР-1 в крови может изменяться в широких пределах. Синтез ИФР-1 происходит под влиянием соматотропного гормона (СТГ) в печени (системный ИФР-1) и тканях (локальный ИФР-1) [9, 10]. ИФР-1, как и СТГ, характеризуется анаболическими эффектами и способен вызвать гипертрофию кардиомиоцитов, тормозит процессы апоптоза в миокарде. ИФР-1 способствует увеличению сердечного выброса и стимулирует сократительную способность миокарда левого желудочка.

Дефицит ИФР-1 может выступать одним из факторов развития и прогрессирования диабетической кардиомиопатии, а экзогенное введение соматомедина ИФР-1 существенно уменьшает тяжесть течения этой патологии [6]. Инсулин и ИФР-1 рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации. У пациентов с дефицитом ИФР-1 наблюдаются нарушения структуры и функции миокарда [9].

Данные клинических исследований о содержании ИФР-1 в крови больных СД 2 типа оказались противоречивыми: одни ученые указывают о повышенном уровне ИФР-1 в крови больных СД 2 типа [9, 13], другие – о снижении уровня этого соматомедина при СД 2 типа [14]. В

клинических исследованиях среди больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа наблюдалось снижение в крови уровня ИФР-1 по сравнению с больными АГ без СД 2 типа [6]. Несмотря на уже известные механизмы влияния ИФР-1, остаются непонятными вопросы участия ИФР-1 в регуляции углеводного обмена у больных с АГ и у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Изучение роли ИФР-1 в патогенезе СД 2 типа является актуальной проблемой, которая требует дополнительного изучения.

Цель работы – определить взаимосвязи между показателями состояния углеводного обмена и уровнем ИФР-1 в сыворотке крови больных АГ и у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Материалы и методы исследования. При проведении исследования обследовано 120 человек, из которых 100 больных кардиологического и эндокринологического профиля и 20 практически здоровых лиц, которые составляли контрольную группу. Все больные были разделены на две группы. В первую группу

(n=60) вошли больные АГ, во вторую (n=40) – пациенты с сочетанной патологией АГ и СД 2 типа. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании перед началом работы. Для достижения поставленной цели были проанализированы, данные анамнеза болезни и анамнеза жизни, жалобы больных, особенности течения АГ, устанавливалась степень риска кардиоваскулярных осложнений. Верификация диагноза сахарный диабет 2 типа проводилась на основе Положения клинического протокола специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2 типа [6].

При диагностике артериальной гипертензии придерживались требований Положения клинического протокола первичной, экстренной и вторичной специализированной медицинской помощи «Артериальная гипертензия» [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Проводилась оценка состояния углеводного обмена с определением уровня глюкозы в сыворотке крови и иммунореактивного инсулина натощак, рассчитывался индекс инсулинорезистентности (НОМА – IR).

Таблица 1

Средние значения показателей состояния углеводного обмена и уровня ИФР-1 в крови по группам

Table 1

Average status indicators values of the carbohydrate metabolism, and IGF-1 levels in the blood by groups

Показатель*	Первая группа АГ (n=60)	Вторая группа АГ +СД 2 типа (n = 40)	Контрольная группа (n = 20)
Инсулин, мкЕд/мл	18,63	14,97**	16,42
ГКН, ммоль/л	5,5	8,65	5,0
НОМА-IR	4,53	5,29	3,58
НbA1C, %	6,53	9,3**	5,1
ИФР-1 нг/мл	107,35	110,25**	104,55

Примечание. Выявлено статистически значимые различия в обследованных группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H).

** – Статистически значимое отличие от группы с изолированным течением АГ (p<0,05).

Как видно из табл. 1, вычислено значение критерия Краскела-Уоллиса (H) и его значимость (p), с помощью которых установлено, что наблюдается статистически значимое отличие среднего уровня ИФР-1 в крови больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа среднего уровня ИФР-1 в крови больных с изолированным течением АГ первой группы (p<0,05). В выделенных группах высокий средний уровень ИФР-1 в крови наблюдался в группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

На основе полученных показателей состояния углеводного обмена вычислено величину индекса инсулинорезистентности (индекса НОМА-IR). Проведено корреляционно-регрессионный анализ между уровнем ИФР-1 в крови и показателями состояния углеводного обмена в выделенных группах. В табл. 2 представлены результаты корреляционно-регрессионного анализа показателей в первой группе АГ (n=60).

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями состояния углеводного обмена и уровнем ИФР -1 в крови больных первой группы АГ (n=60)

Table 2

Correlation between indicators of the state of the carbohydrate metabolism and the level of IGF -1 in the blood of patients with hypertension in the first group (n = 60)

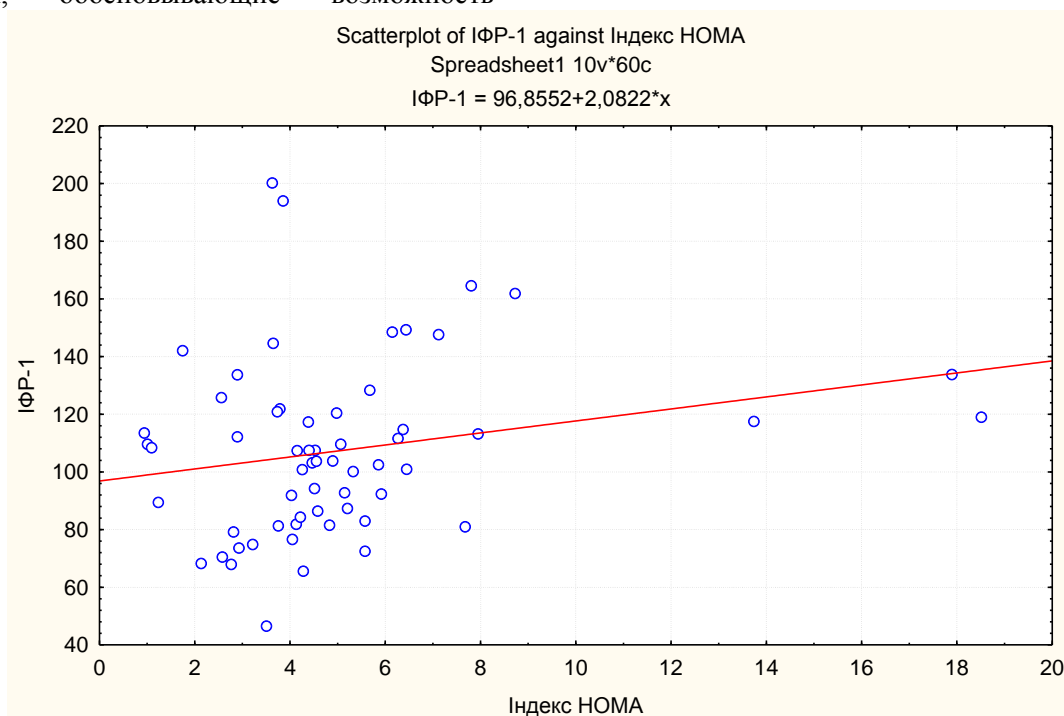
Показатели	Первая группа АГ (n=60)		
	г	р	Сила взаимосвязи
ГКН (ммоль/л) / ИФР-1 (нг/мл)	0,0899	0,0494	Слабая зависимость
Инсулин (мкОд/мл) /ИФР-1 (нг/мл)	0,5931	0,0000	Средняя зависимость
НbA1c (%) / ИФР-1 (нг/мл)	0,2954	0,0219	Средняя зависимость
НОМА-IR /& ИФР-1 (нг/мл)	0,5815	0,0000	Средняя зависимость

Примечание: 0,7 – 1 – сильная зависимость, 0,3 – 0,69 – средняя зависимость 0 – 0,29 – слабая зависимость; $p < 0,05$.

Как видно из табл. 3, наблюдается прямая средний уровень корреляционной связи между уровнем ИФР-1 в крови и уровнями инсулина, НbA1c, индексом НОМА-IR. Слабая прямая корреляционная связь оказалась между уровнем глюкозы крови натощак и уровнем ИФР-1 в крови, статистическая значимость различий достоверна ($p < 0,05$). Получены статистические результаты, обосновывающие возможность

использования показателя уровня ИФР-1 в крови для оценки и прогнозирования развития нарушений углеводного обмена у больных с изолированным течением АГ.

Результат корреляционно-регрессионного анализа между показателем уровня ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR в первой группе АГ (n=60) представлено на рис. 1.



Примечание: статистическая значимость различий установлена с помощью определения критерия Краскела-Уоллиса (H).

Рис. 1. Корреляционное поле зависимости между показателем уровня ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR в первой группе АГ (n=60).

Fig. 1. The correlation between the index field dependence of IGF-1 levels in blood and HOMA-IR index in the first group (n = 60).

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями углеводного обмена и уровнем ИФР-1 в крови больных второй группы АГ + СД 2 типа (n = 40)

Table 3

Correlation between parameters of the carbohydrate metabolism and the level of IGF-1 in the blood of patients with AH and the second group with type 2 diabetes (N = 40)

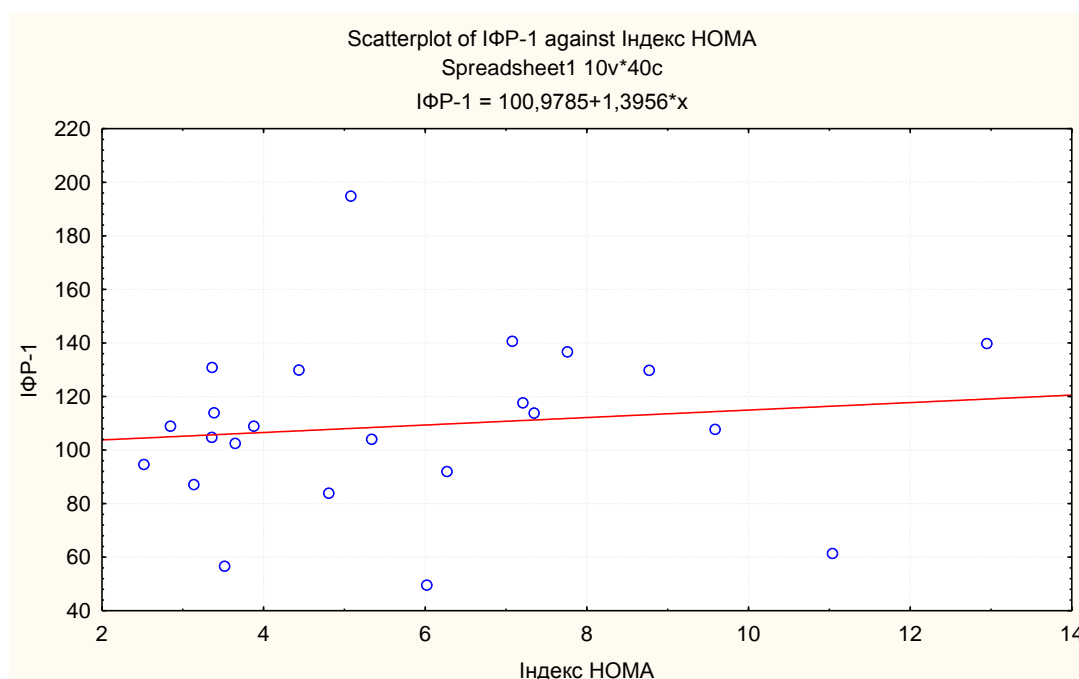
Показатели	Вторая группа АГ+СД 2 типа (n = 40)		
	r	p	Сила взаимосвязи
ГКН (ммоль/л) / ИФР-1 (нг/мл)	0,0143	0,0093	Слабая зависимость
Инсулин (мкЕд/мл) /ИФР-1 (нг/мл)	0,2974	0,0063	Средняя зависимость
НbA1C (%) / ИФР-1 (нг/мл)	0,5387	0,0003	Средняя зависимость
НОМА-IR /& ИФР-1 (нг/мл)	0,7292	0,0085	Сильная зависимость

Примечание: 0,7 – 1 – сильная зависимость, 0,3 – 0,69 – средняя зависимость 0 – 0,29 – слабая зависимость; p < 0,05.

Как видно из табл. 3, наблюдается прямая сильная корреляционная зависимость между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR, статистическая значимость различий достоверна (p < 0,05). Таким образом, полученные результаты статистических расчетов подтверждают роль ИФР-1 как маркера глюкозометаболических

нарушений у больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

Результат корреляционно-регрессионного анализа между показателем уровня ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR во второй группе АГ+СД 2 типа (n=40) представлено на рис. 2.



Примечание: статистическая значимость различий установлена с помощью определения критерия Краскела-Уоллиса (H), (p < 0,05).

Рис. 2. Корреляционное поле зависимости уровня ИФР-1 в крови и индекса НОМА-IR во второй группе АГ + СД 2 типа (n=40)

Fig. 2. Correlation field dependence of IGF-1 levels in the blood and HOMA-IR index in the second group АН + DM type 2 (n=40)

Как видно из рис.2, между уровнями индекса НОМА-IR и ИФР-1 наблюдается прямая средняя

корреляционная связь, статистическая значимость различий результатов достоверна.

Выводы

1. В группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа определен высокий средний уровень ИФР-1 в крови в размере 110,25 нг/мл ($p < 0,05$) среди всех обследованных, установлено рост показателя уровня ИФР-1 в крови больных АГ при развитии сочетанной патологии АГ и СД 2 типа.

2. Между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR наблюдался прямая корреляционная связь во всех выделенных группах. Наибольшее значение коэффициента корреляции r между уровнем ИФР-1 в крови и индексом НОМА-IR оказалось в группе больных с сочетанным течением АГ и СД 2 типа.

3. Установлено, что выявление высокого уровня ИФР-1 позволяет установить риск прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных артериальной гипертензией на ранних этапах, что способствует повышению эффективности ранней диагностики сахарного диабета 2 типа.

Список литературы

1. Алтунина Н.В., Лизогуб В. Г., Плискевич Д.А., Бондарчук О.М. Особенности показателей добового мониторування артеріального тиску у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу / Тези наукових доповідей 2014. С. 44.

2. Гіпертонія уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної спеціалізованої медичної допомоги. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/31084>. (дата обращения 03.12.2016г.).

3. Журавлева Л. В., Ковалева О.Н. Инсулиноподобный фактор роста и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией // Український кардіологічний журнал. 2006. № 5. С. 32-37.

4. Журавльова Л.В., Пивоваров О.В. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію // Мистецтво лікування. 2014. № 9-10. С. 6-9.

5. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии // Здоров'я України 2012. С. 24-25.

6. Резник Л.А., Старченко Т.Г., Шкапо В.Л., Гайдук Е.А. Инсулиноподобный фактор роста-1 и метаболические показатели у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него // Український медичний альманах. 2011. Том 14, № 5. С. 169-171.

7. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник, рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної

практики / під ред. Коваленка В. М. – К.: ДУ Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. Академіка М. Д. Стражеска», 2014. 280 с.

8. Aguirre G. A., Rodríguez De Ita J., de la Garza R. G. and Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. Journal of Translational Medicine. 2016.14. Pp. 3. DOI: 10.1186/s12967-015-0762-z.

9. Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I. et al. Normalization of the IGF – IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1. Diabetes. Diabetes Care. 2007. Vol. 30. Pp.1357-1363.

10. Matthias M. Weber M.M., Auernhammer C.J., Lee P.D.K. Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Adult Patients with Severe Liver Disease before and after Orthotopic Liver Transplantation. Hormone Research. 2002. Vol. 57, № 3-4. Pp. 105-112.

11. Min Sun Kim, MD and Dae-Yeol Lee, MD Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus // Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015. 20(2). Pp. 69–73.

12. Protocol diabetes. URL: <http://www.moz.gov.ua>. (date of access: December 3, 2016).

13. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M., Smith-McLallen A., S., Sontag D. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. Big Data. 2015. 3(4). Pp 277-287.

14. Rehman U. The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. Am. J. Med. Sci. 2000. Vol. 320. Pp. 128-134.

15. Sang Hui Chu, Ji Won Baek, Eun Sook Kim et al. Gender Differences in Hypertension Control Among Older Korean Adults: Korean Social Life, Health, and Aging Project. J. Prev. Med. Public. Health. 2015. Vol. 48. Pp. 38-47.

References

1. Altunina, N.V., Lizogub V.G., Pliskevich D.A., Bondarchuk A.M. Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus. Abstracts of scientific reports 2014. p.44.

2. Hypertension unified clinical Protocol of primary, emergency and secondary specialized care. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/31084> (date of access: December 3, 2016).

3. Zhuravleva L.V., Kovaleva O.N. Insulin-like growth factor and myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. Ukrainian magazine of cardiology. 2006. N 5. Pp. 32-37.

4. Zhuravlyova, L.V., Pyvovarov O.V. Risk factors and prediction of the development of combined pathology of type 2 diabetes mellitus in hypertensive patients. Art treatment. 2014. № 9-10. Pp. 6-9.

5. Kovaleva O.N. Prediabetes diagnostic criteria and clinical significance in cardiology. Health protection of Ukraine 2012. Pp. 24-25.

6. Reznik L.A., Starchenko T.G., Scapa V.L., Gaidukov E.A. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters in patients with essential hypertension in combination with type 2 diabetes and without it. Ukrainian medicine almanac. 2011. Vol. 14. N.5. Pp. 169-171.

7. Diseases of the circulatory system as a medical-social and socio-political problem. Analytical-methodological manual recommended for cardiologists, rheumatologists, internists, and healthcare professionals and General practitioners / under the editorship of V. M. Kovalenko. M.: GU National Research Centre "Cardiology Institut named after Academician. M.D. Strazhesko", 2014. 280 p.

8. Aguirre G. A., Rodríguez De Ita J., de la Garza R. G. and Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. Journal of Translational Medicine. 2016.14. Pp. 3. DOI: 10.1186/s12967-015-0762-z.

9. Ekström K., Salemyr J., Zachrisson I. et al. Normalization of the IGF – IGFBP Axis by Sustained Nightly Insulinization in Type 1. Diabetes. Diabetes Care. 2007. Vol. 30. Pp.1357-1363.

10. Matthias M. Weber M.M., Auernhammer C.J., Lee P.D.K. Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in Adult Patients with Severe Liver Disease before and after Orthotopic Liver Transplantation. Hormone Research. 2002. Vol. 57, № 3-4. Pp. 105-112.

11. Min Sun Kim, MD and Dae-Yeol Lee, MD Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus // Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015. 20(2). Pp. 69–73.

12. Protocol diabetes. URL: <http://www.moz.gov.ua>. (date of access: December 3, 2016).

13. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M., Smith-McLallen A., S., Sontag D. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. Big Data. 2015. 3(4). Pp 277-287.

14. Rehman U. The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. Am. J. Med. Sci. 2000. Vol. 320. Pp. 128-134.

15. Sang Hui Chu, Ji Won Baek, Eun Sook Kim et al. Gender Diferences in Hypertension Control Among Older Korean Adults: Korean Social Life, Health, and Aging Project. J. Prev. Med. Public. Health. 2015. Vol. 48. Pp. 38-47.

Пивоваров Александр Васильевич, ассистент кафедры внутренней медицины №3

Pivovarov Alexander Vasilyevich, assistant Department of Internal Medicine № 3

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
BIOMEDICAL SCIENCES**

УДК 616-006.6

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-15-23

Сычева Н.Л.¹,
Фаустов Л.А.²

**ЭНДОКРИННЫЙ КОМПОНЕНТ РАННЕЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ КИШЕЧНИКА**

¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 305063, г. Краснодар, ул. Седина, 4
² Кубанский медицинский институт, Россия, 305000, г. Краснодар, ул. Красная, 52-56, ул. Ленина, 44,
E-mail: faustov37@mail.ru

Аннотация

Изучали нейросекреторную гипоталамо-гипофизарную систему и железы внутренней секреции в латентном периоде экспериментального канцерогенеза кишечника, вызванного 1,2-диметилгидразином. Впервые при экспериментальном канцерогенезе кишечника охарактеризован эндокринный компонент ранней онкологической патологии, представляющий собой комплекс морфологических изменений в нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе и эндокринных железах с гипофункциональными параметрами их секреторной деятельности. При этом было установлено, что морфологическая характеристика эндокринных сдвигов отличается постоянством на протяжении изученных сроков латентного периода и не зависит от примененных доз канцерогена. Следовательно, в латентном периоде канцерогенеза кишечника имеет место длительное поддержание на определенном уровне вновь создающегося гормонального статуса. Этот комплекс эндокринных изменений является отражением нового гормонального баланса организма, являющегося необходимым атрибутом становления опухолевого процесса. Подтвержден морфогенетический механизм *de novo* для экспериментального рака кишечника при воздействии 1,2-диметилгидразина. Наши исследования показали, что морфологический субстрат опухолевой болезни кишечника уже в латентном периоде включает в себя выявленный нами комплекс структурных эндокринных изменений и что нейроэндокринная система принимает участие в самом становлении опухолевого процесса и в его дальнейшем прогрессировании. Выявленный комплекс структурных эндокринных изменений, расширяет и углубляет наши представления о морфологическом субстрате предраковых изменений организма при становлении рака толстого кишечника *de novo* при отсутствии местных предраковых морфологических изменений в слизистой оболочке кишечника. Полученные нами результаты могут явиться основой для разработки мероприятий по диагностике опухолевой болезни задолго до того, как появится злокачественная опухоль в кишечнике.

Ключевые слова: ранняя онкологическая патология; рак кишечника; эндокринный морфологический комплекс; нейроэндокринная система.

Sycheva N.L.¹,
Faustov L.A.²

**ENDOCRINE COMPONENT OF EARLY ONCOLOGIC PATHOLOGY
IN EXPERIMENTAL CANCER OF BOWELS**

¹ Kuban State Medical University of the Russian Ministry of Health, Krasnodar, 4 Sedin St., 305063, Russia
² Kuban Medical Institute, 52-56 Krasnaya St., / 44 Lenin St., Krasnodar, 305000, Russia. E-mail: faustov37@mail.ru

Abstract

The authors studied the neurosecretory hypothalamo-hypophyseal system and ductless glands in the latent period of experimental colon cancer caused by 1,2-dimethylhydrazin. For the first time, in an experimental bowel carcinogenesis, there was characterized an endocrine component of early cancer pathology, which is a complex of morphological changes in the neurosecretory hypothalamo-hypophyseal system and ductless glands. It was found that the morphological changes characteristic of endocrine constancy over different periods of the studied latent period,

and are independent of the applied dose of carcinogen. Consequently, in the latent period of carcinogenesis of the bowel, a newly developed hormonal status maintains at a certain level. This complex of endocrine changes is a reflection of a new hormonal balance of the body, which is a necessary attribute of the formation of cancer. The study confirmed the morphogenetic mechanism of *de novo* for experimental bowel cancer when exposed to 1,2-dimethylhydrazine. Our studies show that the intestinal tumor morphological substrate of the disease in the latent period includes the identified complex structural changes in the endocrine and neuroendocrine system that is involved in the formation of tumor and its further progression. The revealed structural complex of endocrine changes expands and deepens our understanding of the morphological substrate of precancerous changes in the body during the formation of *de novo* colon cancer in the absence of local precancerous morphological changes in the intestinal mucosa. Our results can be the basis for the development of measures for the diagnosis of neoplastic disease long before the appearance of a malignant tumor in the intestines.

Keywords: early oncologic pathology; bowel cancer; endocrine morphological complex; neuroendocrine system.

Введение. Проблема ранней онкологической патологии, сформулированная Б.Е. Петерсоном [7], включает в себя не только изменения в органе, закономерно предшествующие появлению в нем злокачественной опухоли, но и другие изменения или особенности организма в целом. Речь идет о целом ряде состояний иммунной депрессии, генетических предпосылках, а также об изменениях гормонального профиля организма. На современном этапе развития онкологии нет достаточных знаний в отношении ранней онкологической патологии при онкологических заболеваниях. Колоректальный рак (КРР) в этом отношении не представляет исключения. Поэтому не являются достаточными мероприятия профилактической направленности, основанные на раннем распознавании опухолевой болезни в период до появления раковой опухоли. Большинство больных КРР поступают в лечебные учреждения с запущенными формами заболевания [18].

У человека, пожалуй, только врожденный полипоз толстого кишечника может быть с уверенностью отнесен к облигатному предраку [1, 4, 17], однако частота этой патологии не настолько велика, чтобы глобально решить проблему ранней диагностики колоректального рака или хотя бы значительно улучшить показатели его ранней диагностики. Что касается факультативных предраков толстой кишки, то, по нашему мнению, они в своем большинстве (полипы, аденомы и т.д.) могут оказаться побочным продуктом опухолевых превращений в кишечнике [17]. Справедливость этого предположения станет очевидной при точном установлении факта малигнизации на уровне стволовых ткань-комметированных клеток [12], т.е. предшественников камбиального клеточного резерва.

В 1980-х годах прошлого столетия японские исследователи сообщили о возникновении у человека карцином толстой кишки *de novo* [22, 23, 24]. К настоящему времени, по данным литературных источников, в среднем до 40% случаев (в диапазоне от 20% до 90%) колоректальный рак может формироваться из не полиповидных карцином *de novo*, то есть при отсутствии местных предопухолевых процессов в слизистой оболочке толстой кишки [4].

Поэтому в случаях возникновения КРР *de novo* приоритетным становится изучение общих особенностей организма и в первую очередь изучение закономерностей морфологических изменений нейроэндокринной системе на раннем этапе развития этой патологии, что может сыграть существенную роль в разработке эффективных способов ранней диагностики и лечения опухолевой болезни [14, 17, 19]. Именно морфологическим критериям как наиболее достоверным придается исключительно важное значение [6, 15, 17].

Цель исследования – поиск доказательств реальной диагностической значимости результатов морфологического изучения нейроэндокринной системы в предопухолевом периоде при становлении экспериментального рака толстой кишки.

Задачи исследования – изучить морфофункциональные особенности состояния нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системы и эндокринных желез в латентном периоде экспериментального канцерогенеза кишечника, вызванного 1,2-диметилгидразином.

Материалы и методы исследования. В эксперимент были включены беспородные крысы обоего пола с массой тела 120–150 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартном рационе.

Сущность эксперимента заключалась в моделировании у 81 крысы опухолевой болезни толстого кишечника путем еженедельных подкожных введений 1.2-диметилгидразина (ДМГ), однократная доза которого в пересчете на основание составляла 40 мг/кг. В другой группе крыс в количестве 69 канцерогенез вызывали аналогично описанному, но в дозе 21 мг/кг их массы. Животных убивали декапитацией с месячным интервалом на протяжении полугода. Контролем служил материал от 20 интактных крыс обоего пола.

Мы применили окраску всех эндокринных желез гематоксилином и эозином, по Маллори, по Браше, по Мак Манусу–Хочкиссу и альдегид-фуксином [3, 13]. Липиды выявляли черным суданом, холестерин – по Шульце, аскорбиновую кислоту – по Бакхусу [8].

Эндокринные железы взвешивали. В нейросекреторных ядрах гипоталамуса проводили количественный учет нейросекреторной субстанции по М.Н. Еськову [2]. В аденогипофизе подсчитывали содержание ацидофильных клеток и отдельных разновидностей базофилов. В надпочечниках измеряли ширину коркового вещества, проводили количественный учет содержания липидов, холестерина и аскорбиновой кислоты по ранее предложенному нами методу [16]. В вилочковой железе на единицу площади подсчитывали число эпителиальных клеток и тимоцитов. В щитовидной железе измеряли высоту фолликулярного эпителия и определяли соотношение разнокалиберных фолликулов, в околотимовидных железах – содержание темных и светлых клеток. В яичниках подсчитывали количество примордиальных, растущих, граафовых и атретических фолликулов, а также фолликулярных кист и желтых тел; в семенниках – число интерстициальных клеток. Измеряли панкреатические островки и подсчитывали в них количество А- и В-клеток. Проводили цито- и кариометрию в эндокринных железах и нейросекреторных ядрах гипоталамуса.

Количественные результаты исследования обработали разностным методом вариационной статистики [5]. Об изменениях тех или иных

показателей мы будем говорить лишь в случаях достоверности их отличий от таковых интактных крыс при значениях $p < 0.05$.

Результаты исследования. При изучении гистологических препаратов кишечника 150 крыс обоего пола, которым вводили ДМГ, установлено, что у всех крыс к 3 месяцу при дозе канцерогена 40 мг/кг массы тела и к 5 месяцу при дозе 21 мг/кг возник рак кишечника. Опухоли располагались в разных отделах толстого, значительно реже тонкого кишечника. Постоянно обнаруживались множественные опухоли с характерной локализацией в нисходящей толстой кишке на протяжении 4.0–4.5 см.

После того, как были изучены гистологические препараты кишечника, мы смогли констатировать, что у одних животных вообще отсутствовали опухоли в кишечнике. Больше того, у этих же крыс отсутствовали другие, неопухолевые изменения в кишечнике. Учитывая тот факт, что ДМГ в дальнейшем дает 100% выход раковых опухолей, мы эту группу животных из 32 самцов и 30 самок считаем находящуюся в латентном (предопухоловом) периоде канцерогенеза. Причем при дозе ДМГ 21 мг/кг в латентном периоде оказалось 12 самцов и 18 самок, а при дозе ДМГ 40 мг/кг – 20 самцов и 12 самок. Группа контроля состояла из 10 самцов и 10 самок.

Нами впервые установлено, что обязательной характеристикой организма, находящегося в латентном периоде опухолевой болезни кишечника, вызванной ДМГ, является комплекс эндокринных морфологических изменений.

Так, в нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе нами выявлено угнетение нейросекреторного процесса в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах с депонированием нейросекреторной субстанции в нейронах, нейросекреторных путях и нейрогипофизе при отсутствии изменений размеров нейронов и их ядер. Содержание нейросекреторной субстанции в нейронах паравентрикулярного ядра превышало контрольные показатели на 19.9%, а в супраоптическом ядре – более чем в 2 раза (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического ядер (СОЯ) гипоталамуса при экспериментальном канцерогенезе кишечника, М±m

Table 1

Morphometric indices of paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ- 21 мг/кг	ДМГ- 40 мг/кг
Средний размер нейронов ПВЯ, мкм	самцы	20.7±0.2	20.5±0.3	20.3±0.3
	самки	20.0±0.2	20.6±0.3	20.2±0.2
Средний диаметр ядер нейронов ПВЯ, мкм	самцы	10.2±0.2	10.2±0.2	10.8±0.3
	самки	10.4±0.2	10.4±0.2	10.8±0.2
Содержание нейросекрета в ПВЯ, баллы	самцы	206±11	239±8*	244±7*
	самки	196±10	234±6*	247±6*
Средний размер нейронов СОЯ, мкм	самцы	20.0±0.3	20.3±0.2	20.1±0.4
	самки	20.4±0.3	20.2±0.5	20.2±0.3
Средний диаметр ядер нейронов СОЯ, мкм	самцы	10.8±0.3	10.4±0.2	10.7±0.2
	самки	10.8±0.2	10.7±0.2	10.6±0.2
Содержание нейросекрета в СОЯ, баллы	самцы	104±6	222±9*	224±12*
	самки	112±4	231±13*	230±14*

Примечание: здесь и в последующих таблицах: * – разница с соответствующими показателями контроля статистически достоверна, p<0.05.

В аденогипофизе было изменено количественное соотношение секреторных клеток за счет уменьшения содержания хромофобных клеток (на 39.4%) и увеличения численности гонадотрофов и базофилоподобных клеток. У крыс обоего пола наблюдалась дистрофия тиреотрофов, в то время как со стороны ацидофильных клеток изменения не обнаруживалось.

Для гипофизов самцов было характерно возрастание числа гипертрофированных

гонадотрофов, богатых ШИК-положительной грануляцией (в 2.7 раза). У самок гипертрофия фолликулостимулирующих гонадотрофов сопровождалась их выраженной дегрануляцией, в связи с этим содержание типичных базофильных клеток было уменьшено (в 3 раза), так как большая их часть приобретала черты базофилоподобных клеток. Лютеинизирующие гонадотрофы у самок подверглись атрофии (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели гипофиза при экспериментальном канцерогенезе кишечника, М±m

Table 2

Morphometric indices of the pituitary gland in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ- 21 мг/кг	ДМГ- 40 мг/кг
Масса гипофиза, мг/100 г	самцы	5.4±0.1	6.0±0.2	6.0±0.1
	самки	5.7±0.1	5.6±0.2	5.5±0.1
Содержание ацидофильных клеток, %	самцы	45.5±3.4	44.7±3.3	45.1±4.2
	самки	42.4±4.6	43.5±4.2	44.3±3.8
Содержание базофильных клеток, %	самцы	5.7±0.8	18.2±1.6*	19.3±1.5*
	самки	6.4±1.1	2.6±0.3*	3.2±0.4*
Содержание хромофобных клеток, %	самцы	47.6±3.1	32.7±3.3*	31.4±3.8*
	самки	49.7±4.2	29.1±3.5*	27.5±3.7*
Содержание базофилоподобных клеток, %	самцы	1.2±0.2	4.4±0.5*	4.4±0.6*
	самки	1.5±0.2	24.8±1.6*	25.0±2.1*
Средний размер фолликулостимулирующих гонадотрофов, мкм	самцы	15.2±0.3	17.0±0.3*	16.8±0.4*
	самки	15.3±0.3	17.1±0.3*	16.9±0.4*
Диаметр ядер фолликулостимулирующих гонадотрофов, мкм	самцы	7.4±0.1	8.0±0.2*	8.0±0.2*
	самки	7.5±0.1	8.1±0.2*	8.1±0.2*
Средний размер лютеинизирующих гонадотрофов, мкм	самцы	19.2±1.1	22.6±0.9*	23.0±0.8*
	самки	19.3±1.0	17.6±0.6*	17.4±0.6*
Диаметр ядер лютеинизирующих гонадотрофов, мкм	самцы	8.8±0.1	9.2±0.1*	9.2±0.1*
	самки	8.8±0.1	7.8±0.2*	7.9±0.2*
Средний размер тиреотрофов, мкм	самцы	20.2±0.7	20.4±3.2	19.9±3.0
	самки	19.9±0.6	19.6±3.5	19.8±2.0
Диаметр ядер тиреотрофов, мкм	самцы	8.5±0.4	7.5±0.8	7.6±1.1
	самки	8.3±0.3	7.4±1.0	7.5±0.9

В коре надпочечников обнаруживались атрофические изменения в виде уменьшения их массы (на 15.6%), сужения коркового вещества (на 11.2%), уменьшения диаметра ядер секреторных клеток во всех зонах (на 12.3–15.0%). Происходило накопление липидов и

холестерина в пучковой и сетчатой зоне (их становилось больше на 12.3–15.0%) (табл. 3), содержание аскорбиновой кислоты было сниженным в 2.2 раза.

Таблица 3

Морфометрические показатели коры надпочечников при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m

Table 3

Morphometric indices of the adrenal cortex in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Масса надпочечников, мг/100 г массы крыс	самцы	30±1	26 ±1*	25±1*
	самки	31±1	27±1*	25±1*
Ширина коры надпочечников, мкм	самцы	825±11	734±12*	755±8*
	самки	851±10	747±13*	762±14*
Диаметр ядер клеток клубочковой зоны, мкм	самцы	5.8±0.1	5.5±0.1*	5.4±0.1*
	самки	6.2±0.1	5.4±0.1*	5.6±0.1*
Диаметр ядер клеток пучковой зоны, мкм	самцы	6.1±0.1	5.6±0.1*	5.7±0.1*
	самки	6.2±0.1	5.7±0.1*	5.6±0.2*
Диаметр ядер клеток сетчатой зоны, мкм	самцы	6.2±0.1	5.6±0.2*	5.5±0.2*
	самки	6.2±0.1	5.6±0.1*	5.6±0.2*
Содержание липидов в пучковой зоне, баллы	самцы	243±6	278±7*	275±8*
	самки	244±7	278±8*	276±7*
Содержание липидов в сетчатой зоне, баллы	самцы	178±11	203±12*	221±14*
	самки	186±9	211±10*	206±8*
Содержание холестерина в пучковой зоне, баллы	самцы	247±8	273±8*	274±8*
	самки	244±7	276±7*	271±7*
Содержание холестерина в сетчатой зоне, баллы	самцы	172±8	211±12*	220±13*
	самки	196±9	232±11*	226±10*

В вилочковой железе выявлялись дистрофические изменения в эпителиальных клетках. В их цитоплазме определялась грубая белковая зернистость и сниженное содержание ШИК-положительных секреторных продуктов.

Размеры клеток стали больше (на 18%), в них содержались пикноморфные ядра. Видимых изменений тимоцитов не обнаружено (табл. 4).

Таблица 4

Морфометрические показатели вилочковой железы при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m

Table 4

Morphometric indices of the thymus in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Масса вилочковой железы, мг/100 г массы крыс	самцы	372±40	355±44	366±38
	самки	390±39	371±32	386±41
Среднее количество эпителиальных клеток, промилле	самцы	4.1±0.6	4.9±0.8	4.6±0.4
	самки	3.9±0.5	4.1±0.4	4.0±0.5
Средний размер эпителиальных клеток, мкм	самцы	10.8±0.4	12.5±0.3*	12.5±0.3*
	самки	10.5±0.4	12.6±0.4*	12.4±0.4*
Средний диаметр ядер эпителиальных клеток, мкм	самцы	4.6±0.2	3.9±0.2*	3.6±0.2*
	самки	4.7±0.2	3.8±0.2*	3.7±0.2*
Число тимоцитов в 1 п/зр. микроскопа при ув.×600	самцы	3.6±0.3	3.4±0.3	3.5±0.3
	самки	3.8±0.4	3.6±0.3	3.6±0.3*

В щитовидной железе выявлялись атрофические изменения в виде уменьшения ее массы (на 35,7%), снижения высоты тиреоидного эпителия (на 47,5%), уменьшения диаметра его

ядер (на 32.3%), увеличения численности крупных фолликулов (в 6.8 раза), заполненных густым коллоидом (табл. 5).

Таблица 5

Морфометрические показатели щитовидной железы при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m

Table 5

Morphometric indices of the thyroid gland in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Масса щитовидной железы, мг/100 г массы крыс	самцы	14±1	9±1*	9±1*
	самки	14±1	10±1*	8±1*
Высота фолликулярного эпителия, мкм	самцы	13.0±0.6	6.7±0.7*	7.5±0.4*
	самки	12.9±0.5	6.2±0.4*	6.8±0.4*
Диаметр ядер фолликулярного эпителия, мкм	самцы	7.2±0.4	4.5±0.3*	5.0±0.5*
	самки	7.2±0.3	4.8±0.4*	5.2±0.4*
Диаметр ядер интерфолликулярного эпителия, мкм	самцы	7.5±0.3	8.0±0.5	8.3±0.3
	самки	7.2±0.4	7.5±0.7	7.4±0.5
Содержание фолликулов с диаметром до 50 мкм, %	самцы	69±4	15±3*	17±3*
	самки	62±5	18±2*	12±2*
Содержание фолликулов с диаметром более 100 мкм, %	самцы	5±2	45±4*	46±6*
	самки	8±2	42±4*	44±5*

В околотщитовидных железах атрофии, при этом размеры их ядер были морфологических изменений выявить не удалось. уменьшены в среднем на 16.6% (табл.6).

Величина панкреатических островков была уменьшена. А- и В-клетки были в состоянии

Таблица 6

Морфометрические показатели панкреатических островков при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m

Table 6

Morphometric indices of pancreatic islets in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Пол крыс	Контроль	Латентный период	
			ДМГ – 21 мг/кг	ДМГ – 40 мг/кг
Средний диаметр островков, мкм	самцы	113±5	78±7*	89±6*
	самки	108±4	76±6*	79±5*
Среднее количество В-клеток в островке	самцы	68±6	67±5	60±7
	самки	69±4	68±6	61±6
Средний размер В-клеток, мкм	самцы	12.8±0.4	10.6±0.3*	10.8±0.3*
	самки	12.8±0.3	10.5±0.3*	10.6±0.2*
Средний диаметр ядер В-клеток, мкм	самцы	6.4±0.2	5.5±0.2*	5.4±0.2*
	самки	6.5±0.1	5.4±0.2*	5.3±0.2*
Среднее количество А-клеток в островке	самцы	11±1	8±2	10±2
	самки	10±2	9±2	8±2
Средний размер А-клеток, мкм	самцы	12.0±0.7	9.4±0.4*	10.0±0.5*
	самки	12.1±0.6	9.6±0.4*	9.7±0.5*
Средний диаметр ядер А-клеток, мкм	самцы	6.2±0.2	5.0±0.2*	5.3±0.2*
	самки	6.2±0.2	5.1±0.2*	5.2±0.2*

В яичниках выявлялась атрофические изменения со значительным уменьшением числа растущих фолликулов (1.8 раза), графовых пузырьков (в 3 раза) и желтых тел (в 1.6 раза),

возрастало количество атретических фолликулов (в 2.4 раза). Содержание примордиальных фолликулов не изменялось (табл. 7).

Таблица 7

Морфометрические показатели яичников и матки при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m

Table 7

Morphometric indices of the ovary and the uterus in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Контроль, n=10	Латентный период	
		ДМГ – 21 мг/кг; n=18	ДМГ – 40 мг/кг; n=12
Масса яичников, мг/100 г массы крыс	36±2	31±1*	31±1*
Число примордиальных фолликулов	74±6	82±8	69±8
Число растущих фолликулов	196±20	115±16*	98±13*
Число графовых фолликулов	21±3	8±2*	6±1*
Число атретических фолликулов	46±4	115±16*	103±11*
Число фолликулярных кист	6±1	7±1	5±1
Число желтых тел	101±7	66±6*	60±5*
Масса матки	125±9	116±7	111±8

Примечание: Приведены результаты подсчета количества фолликулов, фолликулярных кист и желтых тел в 10 срезах из срединной части яичников.

В семенниках отмечалась гибель сперматогенного эпителия, отек межканальцевой стромы, атрофические изменения

интерстициальных клеток. Диаметр клеток Лейдига и их ядер был уменьшен на 24.2% и 30.6%, соответственно (табл. 8).

Таблица 8

Морфометрические показатели семенников при экспериментальном канцерогенезе кишечника, M±m

Table 8

Morphometric indices of the testis in experimental colon cancer, M±m

Исследуемые показатели	Контроль, n=10	Латентный период	
		ДМГ – 21 мг/кг; n=12	ДМГ – 40 мг/кг; n=20
Масса семенников, мг/100г массы крыс	2036±41	2012±54	2025±39
Количество клеток Лейдига	7±1	8±1	8±1
Диаметр клеток Лейдига, мкм	12.2±0.2	8.2±0.4*	10.3±0.3*
Диаметр ядер клеток Лейдига, мкм	7.1±0.1	4.8±0.2*	5.2±0.2*

Примечание: Показатель количества клеток Лейдига есть частное от деления числа клеток Лейдига в срезе из срединной части семенника на число семенных канальцев в срезе.

Обсуждение полученных результатов.

Полученные нами данные являются совершенно новыми. При этом было установлено, что морфологическая характеристика эндокринных сдвигов отличается постоянством на протяжении изученных сроков латентного периода и не зависит от примененных доз канцерогена. Следовательно, в латентном периоде канцерогенеза кишечника имеет место длительное поддержание на определенном уровне вновь создающегося гормонального статуса. Этот комплекс эндокринных изменений является отражением нового гормонального баланса организма, являющегося необходимым атрибутом становления опухолевого процесса. В связи с этим целесообразно расширить представления о предраке, включив в него не только местные процессы, закономерно ведущие к раку (если таковые будут обнаружены), но и общие изменения, в частности изменения нейроэндокринной системы организма, имеющие к возникновению рака непосредственное отношение [17, 20].

Полученные нами результаты, свидетельствующие об угнетении нейросекреции гипоталамуса, атрофических изменениях

большинства периферических эндокринных желез с гипофункциональными параметрами их секреторной деятельности, указывают на то, что гормональные влияния, участвующие в регуляции процессов клеточного деления и дифференцировки, оказываются в значительной степени уменьшенными. По-видимому, общий эффект химического канцерогена и его метаболитов в виде возникновения раков толстой кишки обязан как непосредственному воздействию на энтероциты, так и их опосредованному эффекту, в частности, через изменение структуры и функции эндокринных желез. Именно поэтому комплекс эндокринных структурных изменений выступает в механизмах канцерогенеза как один из важных и необходимых компонентов в многозвеньевой реакции целостного организма, приводящей к развитию онкологической патологии.

В то же время своеобразие комплекса структурных изменений в латентном периоде канцерогенеза кишечника – факт исключительной научной важности, указывающий на

принципиальную возможность диагностики предопухолевых состояний организма задолго до того, как появится раковая опухоль в кишечнике. Ведь анализируемые материалы демонстрируют наличие достоверных структурных изменений в эндокринных органах и нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе в то время, когда результаты взаимодействия энтероцитов с канцерогенными агентами еще не получают морфологического выражения. Это тоже факт, установленный на уровне светового микроскопа [9, 10, 19] и подтвержденный в отношении отсутствия морфологических изменений в кишечнике на ультраструктурном уровне [10].

Следовательно, в морфологической характеристике канцерогенеза кишечника, формирующегося *de novo*, постоянным компонентом в латентном периоде является описанный нами комплекс структурных эндокринных изменений. Поэтому наши данные вносят совершенно новое конкретное морфологическое содержание в представления о предраке кишечника. Это заключение имеет принципиальное значение, ибо современный уровень знаний о патогенезе рака толстой кишки исчерпывается данными о морфогенезе возникшей опухоли, что находит свое отражение в локально ограниченных возможностях терапии таких онкологических больных. Вопрос же о коррекции гормонального статуса в латентном периоде с целью профилактики рака толстой кишки, к сожалению, еще не поставлен. Ведь у значительного количества больных колоректальный рак может формироваться *de novo*, то есть при отсутствии местных предопухолевых процессов в слизистой оболочке толстой кишки [12, 4, 22, 23, 24]. Профилактика таких случаев возможна лишь на основе знания общих изменений организма, в том числе касающихся систем регуляции. Именно в области изучения общих механизмов сделано еще очень мало [14].

Заключение. Впервые в латентном периоде экспериментального канцерогенеза кишечника, вызванного ДМГ, охарактеризован эндокринный компонент ранней онкологической патологии, представляющий собой комплекс морфологических изменений в нейросекреторной гипоталамо-гипофизарной системе и эндокринных железах с гиподисфункциональными параметрами их секреторной деятельности. Подтвержден морфогенетический механизм *de novo* для экспериментального рака кишечника при воздействии ДМГ.

Наши исследования показали, что морфологический субстрат опухолевой болезни

кишечника уже в латентном периоде включает в себя выявленный нами комплекс структурных эндокринных изменений и что нейроэндокринная система принимает участие в самом становлении опухолевого процесса и в его дальнейшем прогрессировании. Полученные нами результаты могут явиться основой для разработки мероприятий по диагностике опухолевой болезни кишечника задолго до того, как появится в нем злокачественная опухоль.

Список литературы

1. Давыдовский И.В. Общая патология человека. 2-е изд., перераб. и доп. М., Медицина. 1969. 612 с.
2. Еськов М.Н. К методике изучения гипоталамуса человека // Арх. пат., 31 (1). 1969. С. 80-81.
3. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. Л., Медицина. 1969. 423 с.
4. Никишаев В.И. и др. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака // Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2012. 16 (1). С. 35-55.
5. Ойвин И.Ф. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиол. и exper. тер. 1960. 4. С. 76-85.
6. Пальцев М.А. Серов В.В. Патологическая анатомия и ее место среди медико-биологических дисциплин. В кн: Патологическая анатомия. Курс лекций: учебное пособие. М., Медицина. 1998. С. 5-11.
7. Петерсон Б.Е. Проблемы ранней онкологической патологии // Вопр. онкол. 1980. 26 (11). С. 117-118.
8. Пирс Э. 1962. Гистохимия теоретическая и прикладная. Пер. с англ. М., ИЛ. 962 с.
9. Пожариский К.М. Морфогенез экспериментальных опухолей кишечника // Вопр. онкол. 1974. 20(19). С. 83-90.
10. Пожариский К.М. Савостьянов Г.А. Ультраструктурная характеристика экспериментальных опухолей кишечника // Вопр. онкол. 1976. 22(1). С. 59-68.
11. Пожариский К.М. Современные представления о предраке. В кн.: Общая онкология. Медицина. 1989. С. 193-213.
12. Раскин Г.А., Петров С.В., Орлова Р.В. Особенности канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2015. 4. С. 73-79.
13. Ромейс Б. Микроскопическая техника. Пер. с нем. М., ИЛ. 1954. 718 с.
14. Саркисов Д.С. Молекулярная патология и проблема целостности организма // Арх. пат. 1976. 38 (4). С. 3-12.
15. Сычева Н.Л., Фаустов Л.А. Методы гистологической и гистохимической обработки клинического (биопсийного) материала. В кн: Хронический генерализованный пародонтит. Краснодар, Просвещение-Юг. 2012. С. 101-103.
16. Фаустов Л.А. Методика количественной оценки некоторых гистохимических компонентов в коре надпочечников. В кн.: Гистохимия в нормальной

и патологической морфологии. Под ред. М.Я. Субботина. Новосибирск, Наука. 1967. С. 391-392.

17. Фаустов Л.А. Основы клинической патоморфологии. 2-е изд., перераб. и доп. Краснодар: КМИ. 2014. 398 с.

18. Фаустов Л.А., Павленко С.Г., Сычева Н.Л., Набатова О.С., Ивановский С.О., Физулин М.М. Оптимизация комплексного лечения больных колоректальным раком / Под ред. Л.А. Фаустова и С.Г. Павленко. Краснодар, КМИ. 2015. С. 226

19. Фаустов Л.А. Патологическая анатомия эндокринных желез в разные периоды экспериментального канцерогенеза (патогистологическое, гистохимическое и морфометрическое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 1980. 32 с.

20. Фаустов Л.А., Сычева Н.Л. Новый аспект в изучении предрака. В кн.: Вопросы теоретической и клинической медицины: сборн. научн. трудов, посв. 85-летию со дня основания Краснодарского Военного госпиталя. Краснодар. 2006. С. 172-177.

21. Фаустов Л.А. Экспериментальный канцерогенез кишечника. В кн. Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии. Курск. 1975. С. 172-174.

22. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine. Cancer. 1988. 61. Pp. 829-834.

23. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. Cancer. 1989. 64. Pp. 950-955.

24. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E., Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. Cancer. 1989. 64 (5). Pp. 1138-1146.

References

1. Davydovskiy I.V. Total human pathology. 2nd ed., Rev. and ext.. M., Meditsina 1969. 612 p.

2. Es'kov M.N. About the method of studying the human hypothalamus. Archive of pathology. 1969. 31 (1). Pp. 80-81.

3. Merkulov G.A. A course of the pathological and histological technology. L., Meditsina. 1969. 423 p.

4. Nikishaev V.I. The Endoscopic Diagnostics of Early Colorectal Cancer. Ukrainian Journal of minimally invasive and endoscopic surgery. 2012. 16(1). Pp. 35-55.

5. Oyvin I.F. Statistical analysis of experimental results. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 1960. 4. Pp. 76-85.

6. Pal'tsev M.A., Serov V.V. Pathological anatomy and its place among the medical and biological sciences. In: Pathological anatomy. Lecture Course: a training manual. Pod red., M.A. Pal'tseva. M, Meditsina. 1998. Pp. 5-11.

7. Peterson B.E. Problems of early cancer. Oncology questions. 1980. 26 (11). Pp. 117-118.

8. Pirs E. Histochemistry Theoretical and Applied. M., IL. 1962. 962 p.

9. Pozharisskiy K.M. Morphogenesis of experimental intestinal tumors. Oncology questions. 1974. 20 (19). Pp. 83-90.

10. Pozharisskiy K.M., Savost'yanov G.A. Ultrastructural characteristics of experimental intestinal tumors. Oncology questions. 1976. 22(1). Pp. 59-68.

11. Pozharisskiy K.M. Modern understanding of precancer. In: General Oncology. L., Meditsina. Pp. 193-213.

12. Raskin G.A., Petrov S.V., Orlova R.V. Special features of carcinogenesis of colon adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2015. 4. Pp. 73-79.

13. Romeys B. The microscopic technique. M., IL. 1954. 718 p.

14. Sarkisov D.S. Molecular pathology and the problem of the body's integrity. Archive of pathology. 1976. 38(4). Pp. 3-12.

15. Sycheva N.L., Faustov L.A. Methods of histological and histochemical clinical treatment (biopsy) of the material. In: Chronic generalized periodontitis. Krasnodar, Prosveshchenie-Yug. 2012. Pp.101-103.

16. Faustov L.A. Methods of quantifying some histochemical components in the adrenal cortex. In: Histochemistry in normal and pathological morphology. ed. M.Ya. Subbotina. Novosibirsk, Nauka. 1967. Pp. 391-392.

17. Faustov L.A. Fundamentals of Clinical Pathomorphology. 2-е изд., перераб. i dop. Krasnodar: KMI. 2014. 398 p.

18. Faustov L.A., Pavlenko S.G., Sycheva N.L., Nabatova O.S., Ivanovskii S.O., Fizulin M.M. Optimization of complex treatment of patients with colorectal cancer. Krasnodar, KMI. 2015. 226 p.

19. Faustov L.A. Pathological anatomy of the endocrine glands in different periods of experimental carcinogenesis (histopathological, histochemical and morphometric study). Avtoref. dis. ... Doctor of Medical Sciences. Moskva. 1980. 32 p.

20. Faustov L.A., Sycheva N.L. A new aspect in the study of precancer. In: Questions of theoretical and clinical medicine. Krasnodar. 2006. Pp. 172-177.

21. Faustov L.A. The experimental bowel carcinogenesis. In: Current problems of surgical gastroenterology. Kursk. 1975. Pp. 172-174.

22. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine. Cancer. 1988. 61. Pp. 829-834.

23. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. Cancer. 1989. 64. Pp. 950-955.

24. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E., Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. Cancer. 1989. 64 (5). Pp. 1138-1146.

Сычева Наталья Леонидовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии

Фаустов Леонид Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМТН, заведующий кафедрой анатомии и морфологических дисциплин

Sycheva Natalia Leonidovna, PhD in Medical Sciences, Assistant Lecturer, Chair of Dermatology and Venereology

Faustov Leonid Alexandrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAMTS, Head of the Department of Anatomy and Morphological Disciplines

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

УДК 616.24-002.5-058.56

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-24-30

Коломиец В.М.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" 305041, улица К. Маркса, 3 г. Курск, Россия
E-mail: vlacom@mail.ru

Аннотация

С развитием эпидемии ВИЧ-инфекции повышается значение контингентов ВИЧ-инфицированных как группы риска по туберкулезу и необходимость интенсификации в этих группах профилактических мероприятий. Представлен анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-ассоциированному туберкулезу в регионе, которая остается не стабильной, так как пораженность ВИЧ-инфекцией достигла 95,3/100.000 населения. Выявлены особенности распространения и клинического течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, заболеваемость этой формой имеет тенденцию к повышению и составляет от 0.97 до 1.7/100.000. Проведен анализ существующих отечественных клинических рекомендаций и рекомендаций экспертов ВОЗ по применению специфической профилактики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных. Предлагается исключить первичную химиопрофилактику не инфицированных туберкулезом и применять ее как вторичную, с учетом факторов риска, с использованием не менее двух антибактериальных препаратов в режиме тест-терапии.

Ключевые слова: эпидемическая ситуация; химиопрофилактика; туберкулез; Вич-инфекция.

Kolomiyets V.M.

EFFICIENCY OF CHEMOPROPHYLAXIS OF TB IN HIV-POSITIVE
PATIENTS

Kursk State Medical University, 3 K. Marx St., 30505, Kursk, Russia. E-mail: vlacom@mail.ru

Abstract

With the development of HIV epidemics, the significance of HIV-positive contingents as risk groups for the development of TB increases, and the need of an intensification of preventive measures for these groups increases. The article presents the analysis of the epidemic situation of HIV-associated TB in region. The prevalence of HIV-positive population reached 95,3/100000. The author reveals the features of the prevalence and the clinical course of HIV-associated TB. The morbidity of the HIV-associated TB tends to increase from 0.97 to 1.7/100000. The author analyzes some domestic clinical guidelines and the guidelines of experts of the World Health Organization regarding the use of specific TB prophylaxis among HIV-positive people. As a result, the author recommends to exclude primary chemoprophylaxis in TB-negative patients and to use it as secondary, considering the risk factors, and with the use of no less than two antibacterial drugs in a regimen of test therapy.

Keywords: epidemic situation; chemoprophylaxis; tuberculosis; HIV infection.

Введение. Стабилизировать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции, в отличие от ситуации по туберкулезу, в Российской

Федерации не удастся, хотя, по данным министерства здравоохранения, она и остается под контролем [10]. Контингенты ВИЧ-

инфицированных (людей, живущих с ВИЧ – ЛЖВ) становятся приоритетной группой риска по туберкулезу (ТБ) и необходимо решать вопрос о наиболее результативных методах его профилактики в этой группе [9]. Показатели и контроль их проведения становятся важными индикаторами выполнения Национального проекта «Здоровье» [4]. Для предотвращения развития туберкулеза у инфицированных и больных ВИЧ-инфекцией помимо мероприятий, направленных на предотвращение инфицирования их микобактериями (МБТ) и своевременной начатой антиретровирусной терапии, применяется и назначение противотуберкулезных препаратов – химиопрофилактика туберкулеза (ХП) [5, 16, 17]

Основная часть

Цель работы. Анализ эффективности рекомендуемых в настоящее время режимов химиопрофилактики ТБ (ХП) в группе риска населения – ЛЖВ.

Материалы и методы исследования. В течение последних десяти лет проводится наблюдение и лечение ЛЖВ и заболевших ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (ВИЧ/ТБ) среди населения одного из регионов РФ. При обследовании больных ВИЧ/ТБ использовались инновационные диагностические методы, в частности «Диаскинтест», молекулярно-генетические и компьютерные технологии. С целью клинической реабилитации использовали сочетанную этиотропную терапию обеих заболеваний в соответствии с принятыми стандартами. Обработан статистический материал при поражении ВИЧ-инфекцией, ТБ и ВИЧ/ТБ населения и проведен анализ нормативно-правовой базы по рекомендациям проведения специфической химиопрофилактики туберкулеза (хп) противотуберкулезными препаратами (абп).

Результаты исследования и их обсуждение. В регионе первые двое ЛЖВ были выявлены 22 года тому назад, это были студенты из дальнего зарубежья. В дальнейшем почти 10 лет ситуация по ВИЧ-инфекции оставалась спокойной и единичные случаи ВИЧ-инфекции регистрировались у иностранных граждан из стран Дальнего и Ближнего Зарубежья. И лишь в течение последних 10 лет отмечается увеличение контингентов ЛЖВ и преобладающее большинство из них не местные жители региона. Так, пораженность ВИЧ-инфекцией в регионе увеличилась с 0,8 до 95,3/100.000, и

заболеваемость соответственно с 1,7 до 22,9/100.000 населения региона.

За этот же период произошли изменения в структуре группы ЛЖВ, если ранее почти 67% впервые выявленных ЛЖВ составляли внутривенные потребители наркотиков, то теперь основным путем заражения ВИЧ-инфекцией, в отличие от РФ, является половой (до 80%).

Ежегодный прирост случаев ВИЧ-инфекции среди жителей области на протяжении последних лет составляет 15-20%, а из всех ЛЖВ местные жители составляют до 63,6%. 13,4% ЛЖВ были выявлены в местах лишения свободы. Однако, сравнительно с многими другими регион является довольно благополучным – показатель пораженности составил 95,3 на 100 тыс. населения против 541,8, по России [6].

В отличие от ЛЖВ эпидемическая ситуация в регионе по ВИЧ-ТБ нестабильная и опять таки во многом предопределяется миграционными процессами. Так, за период резкого роста заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией заболеваемость ВИЧ/ТБ составила 0.97-0.71-0.98-0.72-1.7/100.000. при этом 1/3 впервые выявленных ЛЖВ прибыли из соседнего государства. Важно отметить также, что в отличие от заболеваемости как ТБ, так и ВИЧ из больных ВИЧ/ТБ 31,5% составляют женщины и такая тенденция довольно стойкая. Более того, до 39,6% ЛЖВ впервые заболевших ВИЧ/ТБ – это больные в возрасте от 30 до 40 лет, в то время как более 45 лет 3,4%.

Ежегодно среди впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ не менее в 50% случаев выявляется диссеминированный туберкулез легких. Не снижается частота заболеваний генерализованным ТБ, включая единичные случаи и острейшего сепсиса. В целом же деструктивные формы ВИЧ/ТБ с бактериовыделением выявляются у от 30 до 50 % больных.

Прогностически неблагоприятной следует считать и такую особенность формирования эпидемической ситуации как рост случаев выявления сочетанной патологии практически одновременно. При этом у таких больных диагностируются, как правило, деструктивные процессы, с бактериовыделением и сомнительным прогнозом. В то же время в случаях выявления ТБ у ЛЖВ, наблюдаемых в специализированном центре, у больных имеет место более благоприятное и течение, и прогноз процесса.

Неблагоприятная клиническая структура случаев ВИЧ/ТБ крайне отрицательно влияет на эффективность лечения. Достичь клинического излечения в течение последних пяти лет, в условиях резкого повышения заболеваемости

лекарственноустойчивым ТБ, включая случаи с МЛУ И ШЛУ, и использования стандартных режимов этиотропной терапии с применением препаратов резервного ряда, удалось лишь у 45.5% -12.5% – 18.2% – 11.1% – 21% в/в больных. При этом, при достаточно высокой смертности больных ВИЧ-ТБ в 18.2% – 37.5% – 18.2% – 77.7% и 15.8% из умерших неблагоприятный исход наступил в течение первого года после выявления и начала лечения.

Таким образом, по результатам комплексного анализа эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, ТБ и ВИЧ/ТБ совершенно очевидно, что предупреждение ТБ в группе риска – ЛЖВ следует предельно интенсифицировать. В последнее время особое внимание уделяется проведению и возможностям специфической профилактики – химиопрофилактике ТБ [12]. Однако до настоящего времени в отечественной фтизиатрии не всегда придерживаются единого определения сущности ХП. Так, в Национальном руководстве ХП определена как «применение противотуберкулёзных препаратов с целью предупреждения развития заболевания у лиц, подвергающихся наибольшей опасности заражения туберкулёзом» [13] и утверждается, что «применение противотуберкулёзных препаратов с профилактической целью снижает вероятность заболевания туберкулёзом в 5-7 раз». При этом выделяется первичная ХП с целью предупреждения инфицирования, и вторичная ХП, назначаемая «инфицированным микобактериями туберкулёза людям (с положительной реакцией на туберкулин) без клинически и рентгенологических признаки активного ТБ и пациентам с остаточными изменениями в органах.

Между тем, в действующего и сейчас Приказе №109 не рассматривается отдельно первичная и вторичная ХП, но четко регламентируется ее проведение, как и в национальном Руководстве, «по показаниям», с учетом факторов риска.

Следующее положение касается количества антибактериальных препаратов (АБП) для проведения ХП. Если в Приказе №109 об этом ничего не говорится, то в Национальном руководстве достаточно четко указывается, что первичная ХП проводится одним АБП, вторичная же – только 2 АБП.

Здесь же определены отдельно и показания к ХП у ЛЖВ. При этом выделяются опять таки определенные критерии (показания) для проведения ХП – размер папулы, появляющейся в ответ на внутрикожное введение туберкулина в

стандартном разведении (2 ТЕ), характера контакта ЛЖВ с больным ТБ и сроков выживания таких лиц при проведении терапии и без неё, принадлежность пациента к группе повышенного риска (ВИЧ-инфицированные наркоманы с положительными реакциями на 2 ТЕ ППД-Л или с отсутствием реакции на туберкулин).

Сроки проведения ХП и очередность приёма АБП не определены. Наиболее обоснованными считают 6-месячные курсы приёма изониазида ЛЖВ при количестве CD4-лимфоцитов в крови 200 в мм³ и менее.

В Приказе №951, разумеется, нет указаний о ХП, однако в пункте 4.6. указывается «При невозможности проведения полного спектра диагностических мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в тяжелом состоянии, с выраженным иммунодефицитом при СБ4 <100 клеток в мкл, проводится *тест-терапия* туберкулеза по решению врачебной комиссии медицинской организации с обязательным участием врача-фтизиатра» (здесь, как и далее, выделено нами).

Как же обстоит дело с ХП в «Инструкции по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией» [11], которая предназначена для врачей Центров по профилактике и борьбе со СПИД, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов и организаторов здравоохранения, участвующих в системе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией? Ее целью является «снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ)», т.е. речь идет о вторичной ХП. И далее прямая ссылка на рекомендации ВОЗ (2014) «взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, при неизвестном или положительном результате туберкулиновой кожной пробы (ТКП), и при малой вероятности наличия активного ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии следует назначить профилактическое лечение изониазидом в течение не менее 6 месяцев». При этом авторы ссылаются на данные нескольких рандомизированных контролируемых исследований [15] в которых показана эффективность лечения латентной туберкулезной инфекции (то есть прием *каких-либо противотуберкулёзных препаратов*) у людей, живущих с ВИЧ.

Уместно подчеркнуть, что последние рекомендации ВОЗ касаются *лечения* туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, но не ХП. К последней отношению ВОЗ известно – в программах ВОЗ о структурах, политике, целях и задачах борьбы

химиопрофилактика, как специфический метод предупреждения туберкулеза, не значит (Программа ВОЗ по туберкулезу, 1996).

Остановимся на рекомендациях по методике проведения ХП ВичИ. Прежде всего регламентируется назначение режима ХП – она проводится врачом-инфекционистом или врачом-фтизиатром по решению Врачебной комиссии (какой?) после получения письменного информированного согласия пациента.

Показаниями для проведения ХП туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией считаются снижение количества CD4+лимфоцитов до 350 клеток/мкл и менее; положительные внутрикожные пробы с туберкулином, аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты вне зависимости от выраженности иммунодефицита и принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза *вне зависимости* от количества CD4+лимфоцитов и реакции на иммунологические тесты. К последним отнесены все переболевшие (в том числе и спонтанно излеченные) туберкулезом и лица с предполагаемым контактом с больными туберкулезом. По-существу, имеется ввиду опять таки вторичная ХП, но назначаемая как при наличии факторов риска, так и без них инфицированным туберкулезом.

Что же касается режимов ХП, то выдаются весьма странные, на наш взгляд, рекомендации. Больному ВИЧ-инфекцией может быть назначен один из режимов ХП, *сопоставимых по эффективности* и безопасности:

изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) – 6 месяцев,

изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифампицин (10 мг/кг) или рифабутин (5 мг/кг) – 3-4 месяца;

изониазид 900 мг и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела более 50 кг) один раз в неделю в течение трех месяцев.

Здесь возникает сразу несколько вопросов.

1. Если режимы *сопоставимы по эффективности*, то тогда когда и кому их назначают (а ведь с практической точки зрения различия между ними имеются – и по стоимости, и по переносимости).

2. Чем обусловлены различные дозировки рекомендуемых препаратов, которые в одном случае предопределяются весом пациента, в другом – частотой приема, возраст пациента не принимается во внимание.

3. Почему при противопоказаниях к

назначению рифампицина, рифабутина, рифампентина в альтернативных схемах (каких?) рекомендуется назначать все тот же препарат (изониазид), но в заниженных дозах.

4. Как должна быть «задокументирован» известная устойчивость (МЛУ МБТ) возбудителя, чтобы назначать резервные препараты (сколько, когда, длительность).

5. Когда же высокий уровень заболеваемости и возможный риск контакта с больным туберкулезом в местах лишения свободы является показанием для проведения ХП изониазидом в течение 36 месяцев.

6. Почему при проведении ХП необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 месяц после начала ХП и далее 1 раз в 3 месяца при монотерапии изониазидом, и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения.

7. Кто является региональным координатором по проблемам сочетанной туберкулез/ВИЧ инфекции, на которого возлагается ответственность за организацию ХП ТБ пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Вызывает недоумение утверждения, что основным критерием эффективности ХП является отсутствие случаев развития активного туберкулеза у лиц, получивших ХП, в течение 2-х последующих лет, что далеко не соответствует истине.

Очевидна целесообразность рекомендации о проведении ХП через 1 год в зависимости от состояния иммунитета (количества CD4+лимфоцитов у пациента не превышает 350 клеток в мкл), но здесь опять таки следует детализировать режим ХП. Наиболее обоснованными представляются показания к интегрированной ХП+АРВТ.

Таким образом, в разработанной Инструкции по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется проведение вторичной ХП, преимущественно в группах риска и несколькими режимами. При этом факторы риска, кроме содержания CD4+лимфоцитов, по приоритетности четко не определены. В то же время, многочисленными исследованиями до настоящего времени доказано, что и вторичная ХП наиболее эффективна, когда она проводится строго по показаниям – выявление фактора риска и назначение не менее двух и более АБП, что тоже является своеобразной тест-терапией.

Принимая во внимание такое дифференцированное воздействие ХП, вряд ли безоговорочными выглядят рекомендации о ее

проведении одним из препаратов группы ГИНК в течение двух – трех месяцев. Ведь для развития реактивации решающее значение имеет не столько выраженность остаточных изменений, сколько степень снижения иммунологической резистентности под влиянием различных факторов риска, включая суперинфекцию, и функциональное состояние микобактерий в остаточных изменениях. При подозрении на вторичный туберкулез с учетом приведенных показателей профилактическое лечение одним препаратом будет запоздалым и этиологически неполноценным. Здесь необходимо назначение не менее двух антибактериальных препаратов, наиболее целесообразен их прием интермиттирующим методом, а в случае выявления рецидива – начинать основной курс лечения. Наконец, химиопрофилактика в этих случаях является, по существу, пробной терапией [1, 2]. Что такие варианты не исключены, свидетельствуют не только приведенные здесь, но данные и других авторов о качестве предупреждения реактивации туберкулеза среди носителей остаточных изменений

Не вызывает сомнений, что при наличии стольких факторов риска, обусловивших снижение иммунологической специфической резистентности, только благодаря целенаправленному совместному наблюдению специалистов удалось если и не предупредить развитие рецидива и реактивации, то хотя бы выявить их относительно своевременно.

Конечно, обосновывая необходимость применения режимов химиопрофилактики с преимущественным использованием двух препаратов, не следует забывать при этом о ее возможных осложнениях. В целом частота побочных реакций, среди которых преобладали токсико-аллергические, была почти одинаковой при различных режимах и не превышала более 3,2% в отдельных группах, подвергнутых ХП. Количество побочных реакций резко уменьшилось при интермиттирующем приеме антибактериальных препаратов и, что особенно важно, при их правильном, показанном назначении с учетом сопутствующих заболеваний, которые выступали в этих случаях как факторы риска.

Противоречивость и отсутствие доказательств преимущества использования того или иного режима ХП привело к тому, что этот метод профилактики ВИЧ/ТБ применяют крайне редко [2, 14]. Так, даже в таких крупных контингентах ЛЖВ, как в мегаполисе, количество получавших ХП не превысило 10 % [8]. Об этом

же сообщается и в последних опубликованных данных ВОЗ [7].

В регионе мероприятия по предупреждению распространения ТБ среди ЛЖВ проводятся в комплексе с другими, направленными на предупреждение распространения ВИЧ-инфекции и регламентируются правовыми документами. Они являются составной частью третичной профилактики, включающей информационно-профилактическую работу среди ЛЖВ, направленную на обучение их жить в обществе, не распространяя заболевание, обеспечить их специфическим лечением и реабилитацией. В течение года ХП проводится не более 10% ЛЖВ, в том числе не более чем 60% впервые выявленных. Совершенно очевидно, что ХП назначается преимущественно двумя препаратами при выявлении факторов риска. Такая тактика позволяет не просто предупредить, но и своевременно выявлять заболевание ТБ, о чем убедительно свидетельствуют эффективность подобной тактики в условиях пенитенциарной системы [1, 3].

Заключение

С учетом необходимости профилактики туберкулеза у Вич-инфицированных, наиболее обосновано проведение им вторичной химиопрофилактики не менее двумя антибактериальными препаратами при наличии факторов риска, приоритетно – данных о содержании CD4+лимфоцитов, устойчивости МБТ у предполагаемых контактов и стадии Вич-инфекции. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для обоснования наиболее рациональных режимов химиопрофилактики туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, с учетом территориальных особенностей страны. Министерством и департаментам здравоохранения субъектов РФ целесообразно издать внутренние нормативные документы по организации и проведению ХП туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией с указанием ответственных лиц, в составе представителей головных противотуберкулезных учреждений регионов и Центров по профилактике и борьбе со СПИД.

Список литературы

1. Белякова Н.В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных Вич-инфекцией в пенитенциарных учреждениях: автореф. дис. канд. мед.наук: 14.00.16М. 2010. 26 с.
2. Коломиец В.М. Реактивация туберкулеза легких и ее профилактика при формировании групп повышенного риска: автореф. дис. докт-ра мед. наук. – К., 1982. 28 с.

3. Коломиец В.М. Пенитенциарный туберкулез: патоморфоз и эффективность реабилитации. Курск: 2014. 248 с.

4. Нечаева О.Б., Стерликов С. А., Хуриева Н. Б. Целевые индикаторы и показатели Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. Туберкулёз и болезни лёгких. 2014. №12 С. 25-34.

5. Основные результаты мониторинга и оценки Вич-ассоциированного туберкулеза в Республике Беларусь. /Гуревич Г.Л., Астравко А.П., Скрыгина Е.М., Калечиц О.М., Богомазова А.В. // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: Мат. межд.научно-практической конференции «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты» (г. Гродно, 29-30 октября 2015 года)/ред.коллегия: Г.Л.Гуревич [и др.]. – Гродно, 2015. С.20-22.

6. Письменная Е.В., Барышникова В.А., Сироткина Е.И. Особенности развития эпидемии Вич-инфекции в Курской области. // Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема: мат. Всероссийской научно-практической конф. с межд. участием (30 ноября 2016) / Курск. гос. мед. университет; под общ. ред. Л. В. Силиной, В.М. Коломиец, В. Я. Провоторова. – Электрон. дан.-Курск: КГМУ, 2016. С.192-197.

7. Равильоне М., Коробин А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру устойчивого развития, вклад Российской Федерации. // Туб. И болезни легких. 2016. №11. С. 7-14.

8. Синицын М.В., Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н. Туберкулез, сочетанный с Вич-инфекцией // Противотуберкулезная работа в городе Москва. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г., под ред. д.м.н. Е.М.Богородской, акад. РАН В.И.Литвинова, к.б.н. Е.М.Белиловского. – М.: МНПЦБТ. 2016. С. 115-133.

9. Туберкулез, сочетанный с Вич-инфекцией в Российской Федерации /Нечаева О.Б., Белиловский Е.М., Загдын З.М., Щукина И.В. // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. С. 177-195.

10. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.)/ URL: <http://www.euro.who.int/pubrequest> (дата обращения: 15.12.2016)

11. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М. 2016. 42 с

12. Фролова О.П. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди больных ВИЧ-инфекцией в России и система мер его профилактики // Проблемы туберкулеза. 2001. №5. С. 31-34.

13. Фтизиатрия. Национальное руководство/под ред. М.И. Перельмана. – М.- ГЭОТАР-Медиа. 2007. 512 с.

14. Цыбикова Э. Б., Зубова Н.А.

Химиопрофилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции. / Туберкулёз и болезни лёгких» Том 94. №2. 2016. С.16-24.

15. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171. DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3

16. Centers of Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2011. Vol. 60. № 48. Pp. 1650-1653.

17. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Weekly Epidemiological Record. 1999. V. 74. P. 385-398.

References

1. Belyakova N.V. Improving tuberculosis prevention in patients with HIV infection in penitentiary facilities: abstract of a PhD thesis: 14.00.16 M. 2010. 26 p.

2. Kolomiets V.M. Reactivation of lung tuberculosis and its prevention in groups of high-risk: abstract of a doctoral thesis: K., 1982. 28 p.

3. Kolomiets V.M. Penitentiary tuberculosis: Pathomorphosis and efficiency of rehabilitation. Kursk: 2014. 248 p.

4. Nechaeva O.B., Sterlikov S.A., Hurieva N.B. Benchmarks & indicators of the State Program of the development of Russian healthcare up to 2020. Tuberculosis and lung diseases. 2014. №12. Pp. 25-34.

5. Basic results of monitoring and evaluation of HIV-associated tuberculosis in Belarus. /Gurevich G.L., Astravko A.P., Skryagina E.M., Kalechits O.M., Bogomazova A.V. HIV-associated tuberculosis: epidemiological, clinical and social aspects: publication of International scientific-practical conference “HIV – associated tuberculosis: epidemiological, clinical and social aspects” edited by Gurevich G.L. and others. Grodno 2015. Pp. 20-22.

6. Pis'mennaya E.V., Baryshnikova V.A., Sirotkina E.I. Features of evolution of HIV epidemics in Kursk region. Infectious diseases as a multi-disciplinary issue: publication of the all-Russian scientific-practical conference with international participants, Nov. 30, 2016. Ed. by Silina L.V., Kolomiets V.M. Provotorov V.Y. Kursk State Medical University, 2016. Pp.192-197.

7. Ravilogne M., Korobin A.A. The WHO's new End TB Strategy in the Sustainable Development Goals, contribution of the Russian Federation. Tuberculosis and lung diseases. 2016. №11. Pp. 7-15.

8. Sinitsyn M.V., Belilovskiy E.M., Rybka L.N. HIV-associated Tuberculosis. TB control in Moscow. Analytical review of the statistics indicators, 2015. Ed. by MD Bogorodskaya E.M., Academician of RAS Litvinov V.I., cand. Belilovskiy E.M. M. MNPCBT. 2016. Pp. 115-133.

9. HIV associated tuberculosis in the Russian Federation / Nechaeva O.B., Belilovskij E.M., Zagdyn

Z.M., Shchukina I.V. Tuberculosis in the Russian Federation 2012/2013/2014. An analytical review of the statistics indicators used by the Russian Federation and in the world M., 2015. Pp. 177-195.

10. Clinical Protocol for the WHO European Region ... Management of coinfecting patients with active TB. Clinical management of TB/HIV in special conditions URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78124/E90840_Chapter_4.pdf (date of access: December 25, 2016)

11. The Russian Federation manual for tuberculosis prevention, diagnostics & treatment in HIV patients M. 2016. 42 p.

12. Frolova O.P. The epidemic situation of tuberculosis in HIV/AIDS patients in the Russian Federation and its prevention system. The problems of tuberculosis, 2001. №5. Pp. 31-34.

13. Phthisiology. National handbook/ Edited by Perelman. M. GEOTAR Media, 2007. 512 p.

14. Tsybikova E.B., Zubova N.A. TB chemoprophylaxis in HIV/AIDS patients in the regions of the Russian Federation with high levels of HIV infection. Tuberculosis and lung diseases. 2016. Vol. 94. №2. Pp.16-24.

15. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD000171. DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub3

16. Centers of Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifampine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2011. Vol. 60. № 48. Pp. 1650-1653.

17. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Weekly Epidemiological Record. 1999. Vol. 74. Pp. 385-398.

Коломиец Владислав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии,

Kolomiets Vladislav Michailovich, Doctor of Medicine, Professor
Department of Phthisiopulmonology

УДК 616-07:004

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-31-41

Кузьминов О.М.¹,
Фетисова В.И.²,
Фетисов И.А.³

**ИНФОРМАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ АНАЛИЗА КАЧЕСТВА
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ КОНКРЕТНОМУ БОЛЬНОМУ
ДЛЯ ДИДАКТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ
ПРОГРАММ**

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница им.святителя И.Иоасафа», ул. Некрасова, 8/9, Белгород, 308007, Россия. *E-mail: kuzminov@bsu.edu.ru*

Аннотация

Развитие навыков клинического управления у студентов медицинских ВУЗов и практических врачей является актуальной задачей формирования компетенций, обеспечивающих должное качество оказания медицинской помощи, соответствие ее нормативным документам и предотвращение врачебных ошибок. В статье разработана модель организации информации в базе данных учебного назначения, позволяющая анализировать и планировать лечебно-диагностические мероприятия больным и сопоставлять их объем с медико-экономическим стандартом. Предложенная модель может быть использована в электронных учебных средствах в образовательных технологиях при дистанционном обучении, а также в информационных системах поддержки врачебных решений.

Ключевые слова: лечебно-диагностический процесс; клиническое управление; качество медицинской помощи; стандарт оказания медицинской помощи; электронные средства учебного назначения.

Kuzminov O.M.¹,
Fetisova V.I.¹,
Fetisov I.A.²

**INFORMATION MODEL OF ANALYSIS OF QUALITY OF CARE
FOR THE INDIVIDUAL PATIENT FOR THE PROVISION
OF DIDACTIC EDUCATIONAL PROGRAMS**

¹Belgorod State National Research University, 85 Pobeda St, Belgorod, 308025 Russia.

²Belgorod Regional Clinical Hospital, 8/9 Nekrasova St. Belgorod, 308007, Russia. *E-mail: kuzminov@bsu.edu.ru*

Abstract

The development of clinical management skills among medical students and practitioners is an important task of formation of competence which provide a proper quality of medical care, compliance with its regulations and the prevention of medical errors. In the article the model of information organization in the educational database is developed. It allows to analyze and plan the treatment and diagnostic procedures of patients and compare its volume with medical and economic standards. The proposed model can be used in electronic training facilities, in educational technologies in distance education, and in medical decision support informational systems.

Key words: diagnostic and treatment process; clinical management; quality of care; standard of care; electronic media for educational purposes.

Актуальность

Залогом эффективности медицинской помощи является адекватное управление имеющимися ресурсами. Теоретические и практические положения клинического управления разработаны и изложены в монографии В.И.Стародубова Т.К.Луговкиной. Компонентами клинического управления

являются «управление лекарственной помощью, управление диагностикой и лечением, управление профессиональными знаниями, управление профессиональными кадрами, управление потоками больных, управление материально-техническими ресурсами, управление финансовыми ресурсами» [8, с.56]. Инструменты клинического управления можно

определить как «перечни и формуляры лекарственных средств, лечебных и диагностических воздействий, стандарты медицинской помощи, регламентированные инструкции, критерии компетенции исполнителей, мотивация к анализу и поиску способов повышения качества и эффективности лечебно-диагностического процесса, правовое определение взаимодействия всех участников лечебно-диагностического процесса, информационные базы данных о лучших образцах клинической практики, базы данных о реальной клинической практике для ее анализа и поиска оптимальных алгоритмов, обеспечивающих ее высокое качество» [8, с. 57].

В медицинской практике разрабатываются и внедряются методы, позволяющие проводить экспертизу качества оказанных медицинских услуг [5, 6, 7, 10, 11, 15, 20]. Контроль соблюдения медицинских стандартов особенно актуален для поддержания на высоком уровне специализированной и высокотехнологической медицинской помощи [6, 11, 19]. Для постоянного мониторинга качества медицинской помощи используются компьютерные программные средства [16, 17, 18, 21]. Методологические аспекты применения автоматизированных средств представлены в работах М.А. Карачевцевой, В.Ф. Чавпецова и др. [1, 10, 11, 12,]. Этими же авторами разработаны правила формализованного описания и методические приемы анализа врачебных ошибок [12, 14]. Следует заметить, что методология, разработанная и предложенная авторами, достаточно трудоемка и предназначена для специалистов – экспертизы. При этом навыками контроля качества медицинской помощи, а, следовательно, и базовыми знаниями об экспертизе качества, должны владеть и сами практикующие врачи.

В связи с этим, в учебный процесс подготовки медицинских специалистов необходимо последовательно внедрять материал для овладения навыками анализа качества оказания медицинской помощи конкретному больному. Одним из направлений в данной области является обучение сопоставлению формализованных данных о фактически

оказанных и рекомендованных стандартами лечебно-диагностических мероприятий.

Цель работы: разработка дидактических материалов для образовательных технологий обучения методам оценки качества оказания медицинской помощи конкретному больному, позволяющим своевременно вносить коррективы в организацию лечебно-диагностического процесса.

Задачи исследования: провести анализ предметной области; разработать информационно-логическую модель и организовать базу данных, создать функционально-технологическую модель и апробировать электронное средство учебного назначения.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели и решения вытекающих задач использованы методы системного анализа, а также методы построения и анализа баз данных.

1. Анализ предметной области

Экспертиза качества лечебно-диагностического процесса основывается на анализе объема медицинской помощи, его своевременности и сопоставлении ее со стандартами для конкретных категорий пациентов [9]. В рамках данной предметной области можно выделить три группы информационных объектов, позволяющих изучать и моделировать процесс экспертизы качества.

В первую группу можно отнести информацию о событиях клинической практике. Это документальные данные о физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании больного, его диагнозе и лечебных назначениях. Такие же данные в формализованном виде для определенной модели пациента представлены в медико-экономическом стандарте – вторая группа информационных объектов. Непосредственные сведения о каждом из них содержатся в «базах знаний», которая составляет третью группу информационных объектов – формуляры лекарственных средств, классификации болезней, номенклатура работ и услуг, симптомы заболеваний и др. (рис. 1).

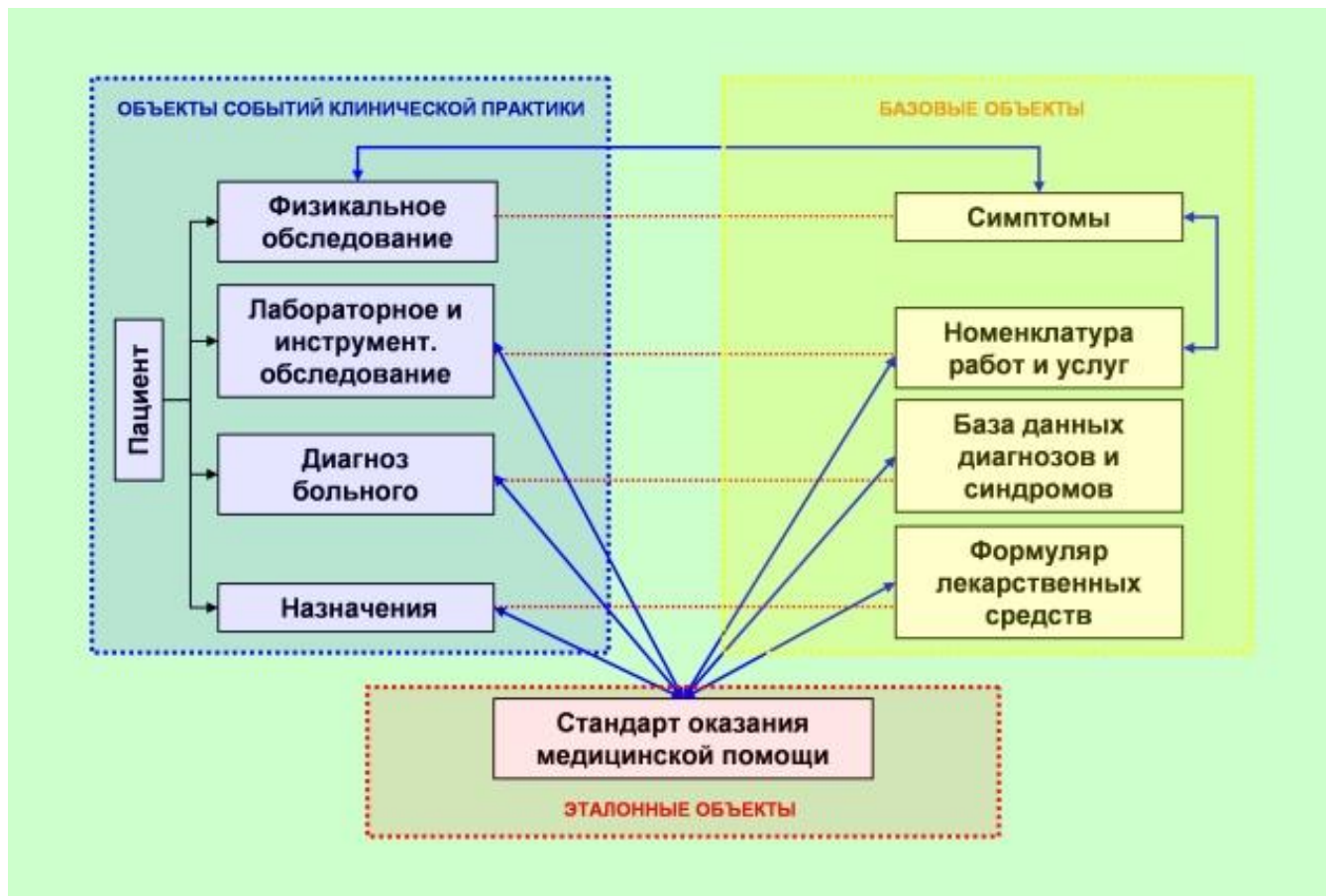


Рис. 1. Схема предметной области для обеспечения экспертизы качества
Fig. 1. Diagram subject area examination ensure quality

Как видно из рисунка, все три группы объектов связаны непосредственно или опосредованно друг с другом. На основе приведенной схемы возможно формировать общее информационное пространство для анализа и сопоставления лечебно-диагностических мероприятий, оказанных конкретному больному и рекомендованных медицинским стандартом.

2. Организация базы данных для анализа и изучения процесса экспертизы качества медицинской помощи

Для наглядного изучения организации лечебно-диагностического процесса, моделирования клинических ситуаций в дидактических целях разработана и создана база

данных, интегрирующая в своих реляционных таблицах первичную информацию о «событиях клинической практики», данные о медицинских стандартах и базовые сведения рис. 2.

На основе созданной базы данных реализованы программные средства учебного назначения, позволяющие обучающимся моделировать электронные разделы «истории болезни». При этом автоматически выводятся сведения о полноте выполнения стандартов медицинской помощи, что позволяет контролировать этапы лечебно-диагностического процесса и вносить своевременные коррективы в его организацию.

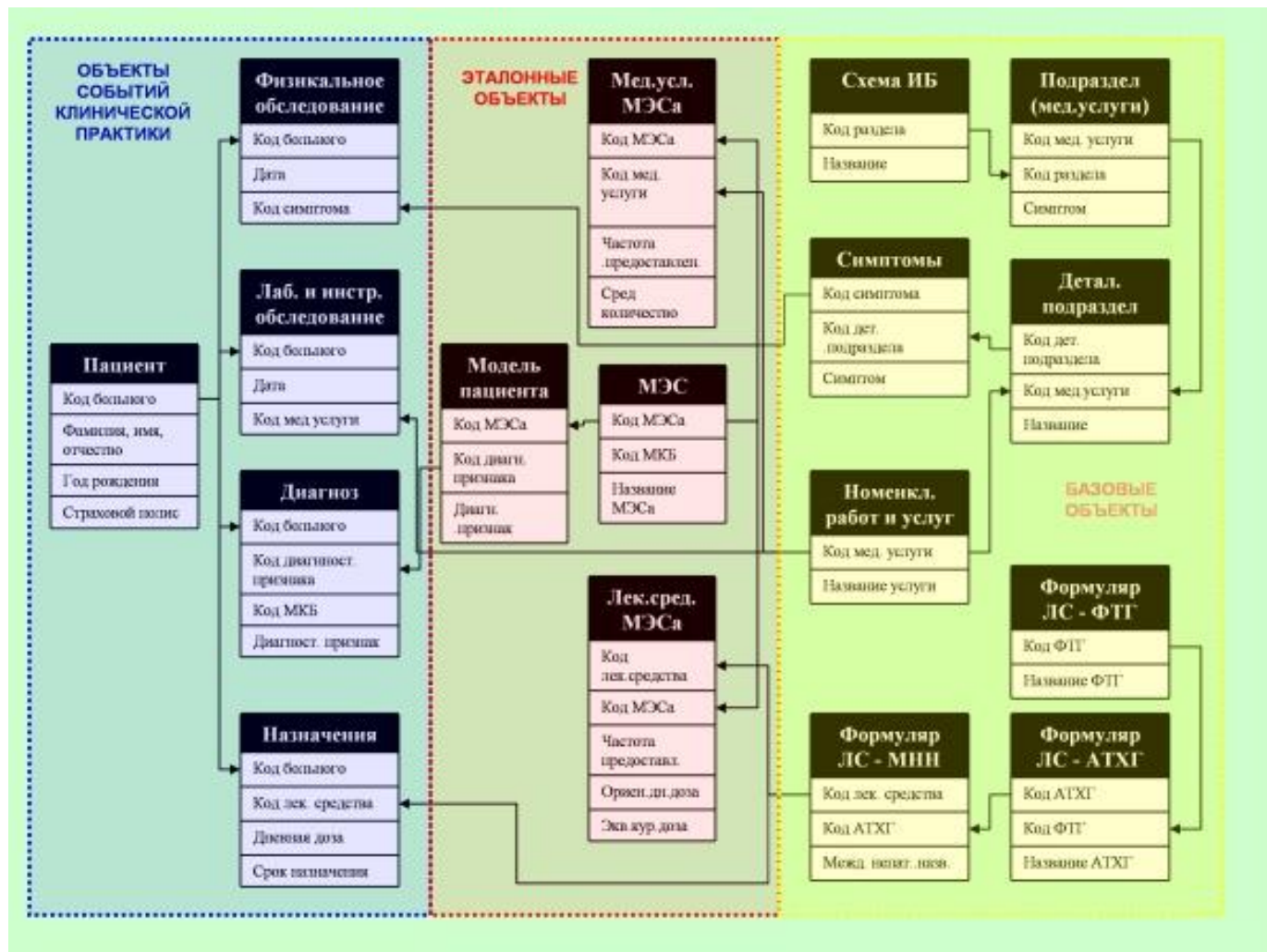


Рис. 2. Структура базы данных для изучения экспертизы качества медицинской помощи
Fig. 2. The structure of the database for the study of examination of quality of medical care

3. Функционально-технологическая модель автоматизированного сопоставления объемов лечебно-диагностических мероприятий со стандартом оказания медицинской помощи

Технологически данный процесс функционирует следующим образом. С помощью формы, выводящей на экран основные симптомы заболеваний, формируется раздел электронной истории болезни «физикальное обследование больного». Каждый описанный клинический симптом имеет кореллированную связь с номенклатурой работ и услуг. Кроме того формулируется клинический диагноз по общепринятым правилам, что обеспечивает его связь с «моделью пациента» в медицинском стандарте. Составляется план лабораторных и инструментальных методов

исследования. Формируется лист назначения лекарственных средств.

Представленная выше структура базы данных позволяет связать их со всеми необходимыми информационными объектами, автоматически сопоставить данные друг с другом и вывести результат в наглядной форме. Технологическая схема работы такого программного средства представлена на рис. 3.

На рис.4 представлена последовательность назначения лекарственных препаратов на основе использования таких информационных объектов базы данных как «Формуляр лекарственных средств» и «Диагноз». В рабочей форме выбираются необходимые лекарственные средства, указывается их суточная доза и срок назначения. Автоматически создается лист врачебных назначений в общепринятой форме.



Рис. 3. Технологическая схема работы учебного средства
Fig. 3. Technological scheme of the training funds

Microsoft Access - [ЛистНазначения Запрос : запрос на выборку]

КодБольшого	МеждНепатНазвание	ДневДоза	СрокНазначения
001	Атенолол	50	20
001	Эналаприл	10	20
001	Амлодипин	10	15
001	Индапамид		20
001	Симвастатин		20
001	Ацетилсалициловая кислота		20

Лист-врачебных назначений

Назначение	Имя	Доза	Отметки о выполнении назначений																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Атенолол 50 мг 1 раз сут / 20 дн	Иванов	50																												
Эналаприл 10 мг 1 раз сут / 15 дн	Иванов	10																												
Амлодипин 10 мг 1 раз сут / 20 дн	Иванов	10																												
Индапамид 2,5 мг 1 раз сут / 15 дн	Иванов	2,5																												
Симвастатин 10 мг 1 раз сут / 20 дн	Иванов	10																												
Ацетилсалициловая кислота 150 мг 1 раз сут / 20 дн	Иванов	150																												

Рис.4. Формирование листа врачебных назначений
Fig.4. The formation of the list of prescriptions

С использованием информационных объектов «Пациент» и «Симптомы» можно создавать такие разделы «истории болезни» как первичный осмотр больного, дневники и эпикризы. Применение функции системы управления базой данных «сводный отчет» автоматически выводит ранжированный ряд вероятных синдромов. Эти сведения могут быть представлены как в виде наглядных диаграмм, так

и в виде списка конкретных клинических синдромов. Функция служит для поддержки принятия диагностических решений и позволяет автоматизировать создание такого раздела «истории болезни» как «обоснование диагноза». Подробно данная технология изложена в других работах [2, 3, 4]. Схема создания указанных разделов представлена на рис. 5.

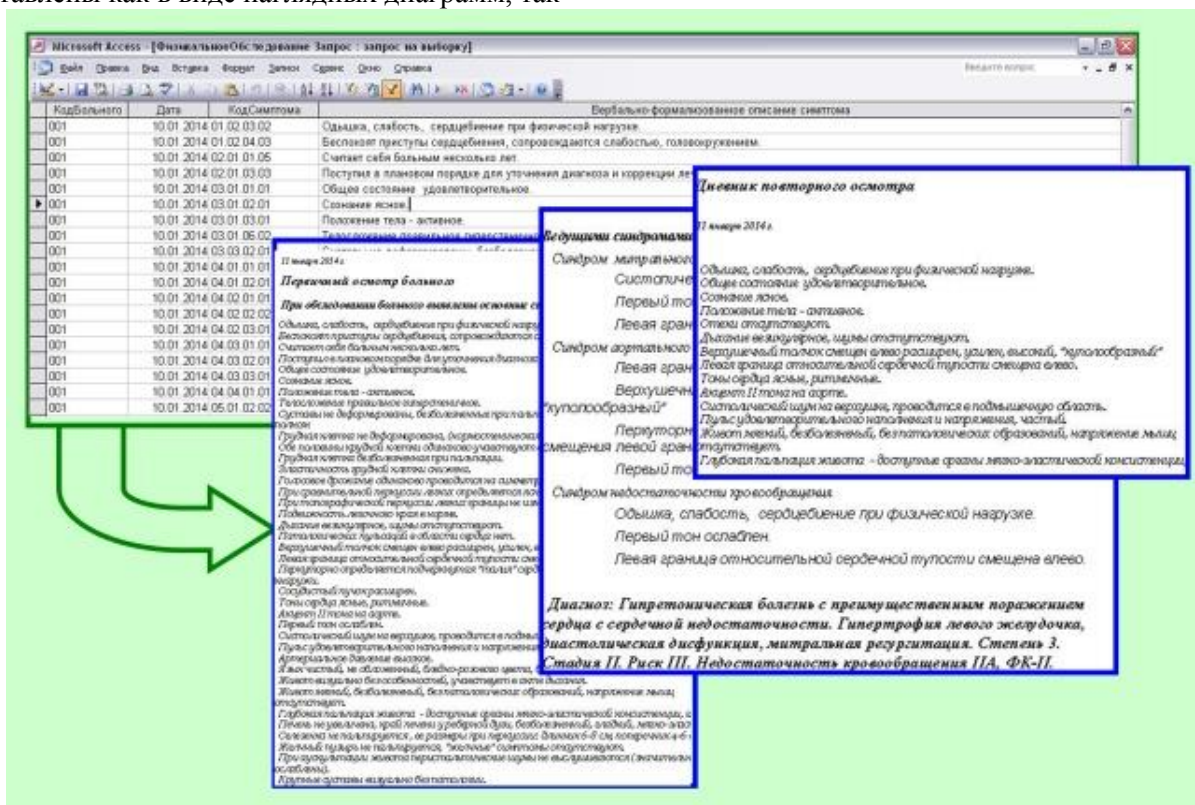


Рис. 5. Схема создания разделов «истории болезни»
Fig. 5. Roadmap for the sections "medical history"

Информационные объекты «Назначения», «Формуляр лекарственных средств», «Медико-экономический стандарт» позволяют в рамках системы управления базой данных создавать автоматический запрос, сопоставляющий назначенные и рекомендованные дозы лекарственных средств. Результат выводится в виде наглядной диаграммы, где отражена рекомендованная эквивалентная доза препарата и фактически назначенная (рис. 6). При этом рекомендованная доза приведена к условной единице. На диаграмме хорошо видно, где назначенная курсовая доза превышает рекомендованную (первая пара столбцов), а где не достигает ее (вторая – четвертая пара). Опираясь на данную информацию, обучающийся пользователь программы может своевременно провести коррекцию врачебных назначений или все-таки обосновать выбранную тактику. На рис. 7 представлены сравнительные диаграммы

количества оказанных и рекомендованных пациенту простых медицинских услуг. Рекомендованные медицинским стандартом услуги выводятся на основе модели пациента (диагноза). Оказанные услуги автоматически подсчитываются на основе электронных медицинских записей о статусе больного. При этом указанные у пациента симптомы посредством внутренней связи с номенклатурой услуг переводятся в их количество. По мере заполнения «истории болезни» (протокол первичный осмотра, дневники) возрастает количество оказанных услуг, что хорошо видно на последовательных диаграммах сверху вниз. Пользователь данного обучающего модуля с учетом наглядной информации проводит коррекцию организации лечебно-диагностического процесса. При необходимости повторно осуществляет диагностические манипуляции.

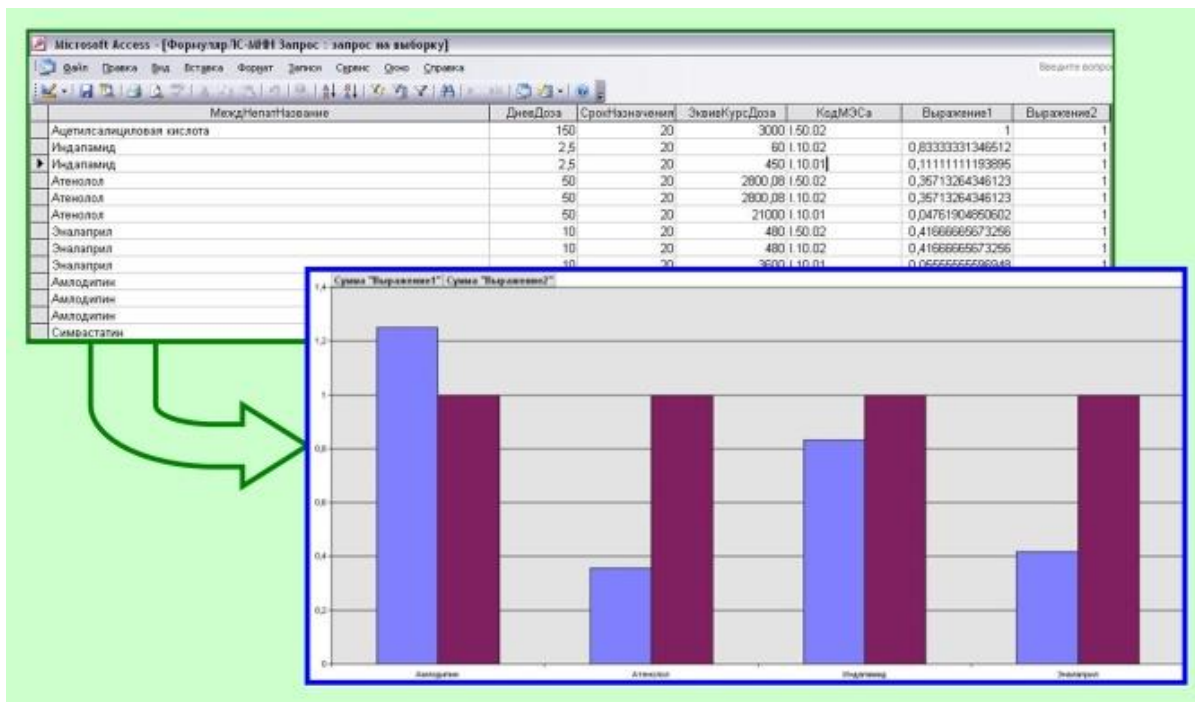


Рис.6. Диаграмма сопоставления рекомендованной и фактически назначенной эквивалентной дозы препарата
Fig.6. Chart comparison of recommended and actual assigned equivalent dose

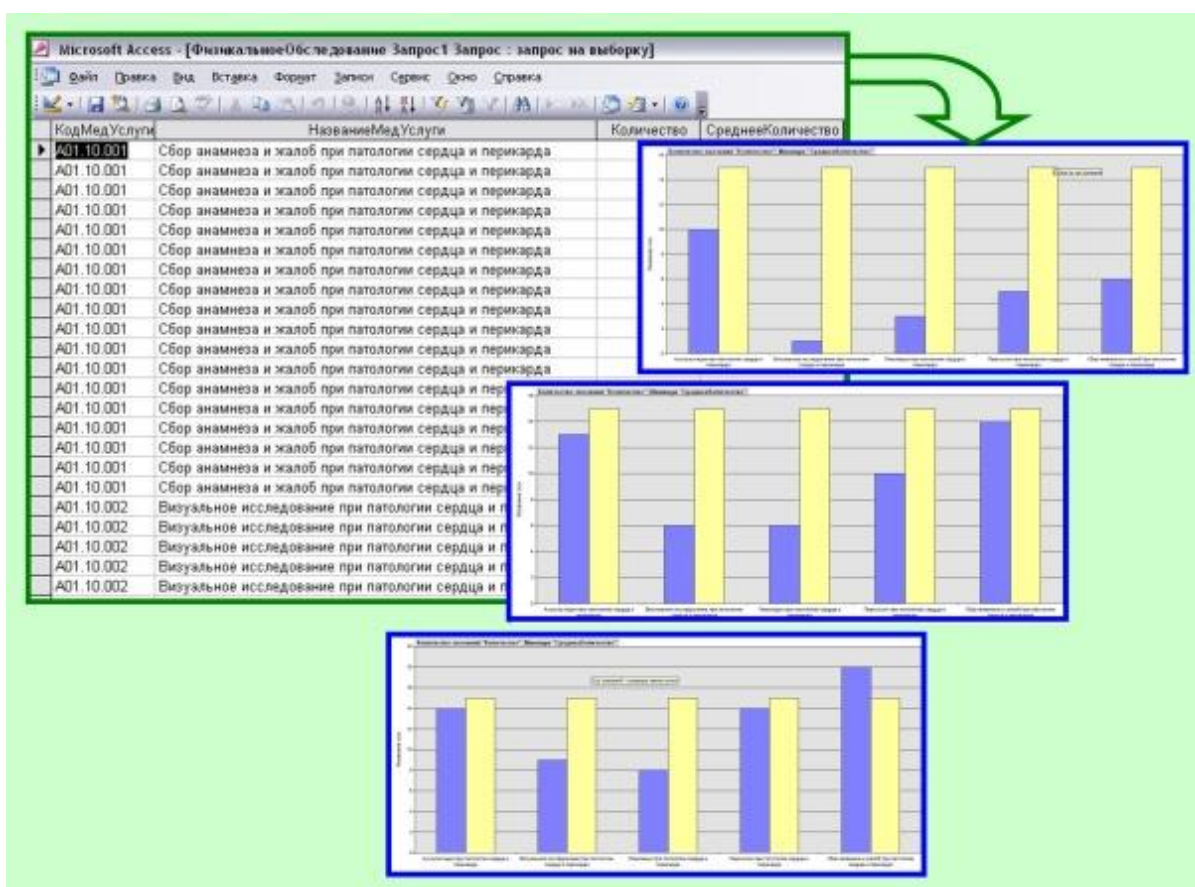


Рис.7. Диаграмма сопоставления количества простых услуг, рекомендованных оказанных пациенту
Fig.7. Diagram mapping the number of simple services recommended provided the patient

Выводы

Оценка качества медицинской помощи конкретному больному – важный ресурс эффективного клинического управления организацией лечебно-диагностического процесса. Создание современных образовательных ресурсов на основе информационных технологий является актуальной задачей формирования необходимых компетенций при обучении медицинских специалистов. Для реализации данного ресурса предложена информационная модель предметной области оценки качества медицинской помощи конкретному больному для дидактического обеспечения образовательных программ.

Модель реализована на основе реляционной базы данных, позволяющая на основе стандартных функций управления данными автоматически сопоставлять перечень медицинских услуг оказанных больному и рекомендованных медико-экономическим стандартом. Модель может быть использована для создания программных средств учебного назначения при изучении процесса оценки качества медицинской помощи.

В целях изучения данной предметной области в работе апробированы принципы стандартизации и формализации таких ресурсов обеспечения лечебно-диагностического процесса как формуляры лекарственных средств, номенклатура работ и услуг в здравоохранении, стандарты оказания медицинской помощи, перечни симптомов, синдромов, нозологических форм.

Реализованная на основе предложенной модели база данных учебного назначения позволяет в наглядной форме осваивать клиническое управление ресурсами при организации лечебно-диагностического процесса, совершенствовать навыки выявления и предупреждения ее дефектов, связанных с отступлением от медицинского стандарта.

Список литературы

1. Карачевцева, М.А. Научно-теоретическое обоснование методологии экспертизы качества медицинской помощи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. С.Пб., 2004. 48с.
2. Кузьминов О.М. Клинические информационные системы персонального пользования для решения задач повышения качества и эффективности медицинской помощи // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Т.8, №4. С. 1083-1086.

3. Кузьминов О.М. Оптимизация этапов медицинской диагностики на основе реляционной базы данных клинических симптомов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т.10. № 2. С. 430-434.

4. Кузьминов О.М. Дидактические возможности базы данных симптомов, синдромов и нозологических форм // Современные наукоёмкие технологии. 2007. №2. С. 44-45.

5. Кузьминов О.М., Фетисова В.И., Сеница И.В. Формализация клинической информации для оптимизации лечебно-диагностического процесса в терапевтической практике // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С.4-9.

6. Принципы обеспечения качества. Отчет о совещании ВОЗ. Барселона 17-19 мая 1983 г. Пер.с англ. ВОЗ. Европ. регион. бюро. Отчеты и исследования. М.: Медицина. 1991. 27 с.

7. Система контроля качества и эффективности оказания медицинской помощи пациенту Медицинского центра Банка России / Г.И.Назаренко, Т.Н.Замиро, А.Е.Михеев, Г.С.Кабанкова, С.Г.Юрченко, В.Л.Малых, Я.И. Гулиев. Институт программных систем РАН, Исследовательский центр медицинской информатики, Россия, г. Переславль-Залесский, 2007г. URL: <http://skif.pereslavl.ru/psi-info/interin/interin-publications/control.pdf> (дата обращения 06.12.2016г.).

8. Стародубов В.И., Луговкина Т.К. Клиническое управление: теория и практика. М.: Медицина, 2003. 192 с.

9. Управление качеством медицинской помощи. – Самарский государственный медицинский университет, 2007г. URL: <http://edu.samsmu.ru/mod/resource/view.php?id=313> (дата обращения 14.12.2016г.).

10. Чавпецов, В.Ф. Единая система управления качеством медицинской помощи. Опыт Санкт-Петербурга / Чавпецов В.Ф., Колабутин В.М., Карачевцева М.А., Михайлов С.М. // Заместитель главного врача. 2009. № 9. С. 62-71.

11. Чавпецов, В.Ф., Михайлов С.М., Карачевцева М.А. Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи: Структура, результаты и перспективы применения. СПб, 2007 г. URL: <http://www.1ckk.ru/publications/mr/ate/index.php?print=Y#с1> (дата обращения 06.12.2016г.)

12. Чавпецов, В.Ф. Порядок разработки временных индикаторов качества лечебно-диагностического процесса по результатам экспертизы качества медицинской помощи: Методические рекомендации /Чавпецов В.Ф., Карачевцева М.А., Михайлов С.М., Гуринов П.В. СПб.: ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова» Росздрав, 2007. 24 с.

13. Чавпецов, В.Ф. Правила и методические приемы анализа врачебных ошибок и их негативных последствий при проведении экспертизы качества медицинской помощи: Методические рекомендации /

Чавпецов В.Ф., Карачевцева М.А., Михайлов С.М., Гуринов П.В. СПб.: ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова" Росздрова, 2007. 24 с.

14. Чавпецов, В.Ф. Правила формализованного описания врачебных ошибок и их негативных следствий при проведении экспертизы качества медицинской помощи: Методические рекомендации / Чавпецов В.Ф., Перепеч Н.Б., Михайлов С.М., Карачевцева М.А. СПб.: ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова" Росздрова, 2007. 23 с.

15. Ahn S. Quality metrics for detailed clinical models / Ahn S, Huff SM, Kim Y, Kalra D. // Int J Med Inform, 2012. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089521> (дата обращения 06.12.2016г.).

16. Clinic management system. – Wikipedia. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Clinic_management_system (дата обращения 06.12.2016г.).

17. Efremova O.A., Nikitin V.M., Muromtsev V.V., Lipunova E.A., Kamyshnikova L.A. ECG computer analysis system with the advanced features of automated search and identification of it's diagnostically significant changes. International Journal of Pharmacy and Technology. 2016. 8. № 2. Pp. 14174-14181.

18. Efremova O.A., Nikitin V.M., Mitin M.S., Lipunova E.A., Kamyshnikova L.A. Early diagnosis of coronary heart disease risk by the expert automated system based on the results of heart rate variability analysis. Research Journal of Medical Sciences. 2015. 9. № 4. Pp. 240-244.

19. Hovenga E.J.S., Grain H. Health Information Governance in a Digital Environment. Studies in Health Technology and Informatics. Amsterdam: IOS Press, 2013. 384p.

20. Hristidis V. Information Discovery on Electronic Health Records. US: CRC Press, 2009. 331p.

21. Scarlat A. Electronic Health Record: A Systems Analysis of the Medications Domain. US: CRC Press, 2012. 363p.

References

1. Karachevceva, M.A. Scientific and theoretical basis of examination methodology of care quality: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. S.Pb., 2004. 48 p.

2. Kuzminov O.M. Clinical personal use information systems used for solving problems of improving the quality and efficiency of health care. System analysis and control in biomedical systems. 2009. T.8. №4. Pp. 1083-1086.

3. Kuzminov O.M. Optimization of medical diagnostic steps based on the relational database of clinical symptoms. System analysis and control in biomedical systems. 2011. T.10. №2. Pp. 430-434.

4. Kuzminov O.M. Didactic opportunities of symptoms, syndromes and clinical entities database. Modern high technologies. 2007. №2. Pp. 44-45.

5. Kuzminov O.M., Fetisova V.I., Sinitsa I.V. Formalization of clinical information for optimization of diagnostic and treatment process in therapeutic practice.

Research result. Series "Medicine and pharmacy". 2016. Vol. 2, №. 2. Pp.17-21.

6. Quality assurance Guidelines. Report of the WHO meeting. Barcelona 17-19 may 1983 yr. The transl. from English. WHO. Regional Office for Europe. Reports and studies. M.: Medicina, 1991. 27 p.

7. The quality and efficiency monitoring system of patient of Bank of Russia Medical Center care / G.I.Nazarenko, T.N.Zamiro, A.E.Miheev, G.S.Kabaenkova, S.G.Jurchenko, V.L.Malyh, Ja.I Guliev. Institute for System Programming, Research center of medical Informatics, Russia, Pereslavl-Zalesskiy, 2007 yr. URL: <http://skif.pereslavl.ru/psi-info/interin/interin-publications/control.pdf> (date of access: December 6, 2016.).

8. Starodubov V.I., Lugovkina T.K. Clinical Management: Theory and Practice. M.: Medicina, 2003. 192 p.

9. Health Care Quality Assurance. / Samara State Medical University, 2007 yr. URL: <http://edu.samsmu.ru/mod/resource/view.php?id=313> (date of access: December 14, 2016).

10. Chavpecov, V.F. Unified health care quality management system. St. Petersburg experience / Chavpecov V.F., Kolabutina V.M., Karachevceva M.A., Mihajlov S.M. Deputy Chief Physician. 2009. № 9. Pp. 62-71.

11. Chavpecov, V.F., Mihajlov S.M., Karachevceva M.A. Automated technology of care quality examination: Structure, results and application prospects. SPb, 2007 yr. URL: <http://www.lckk.ru/publications/mr/ate/index.php?print=Y#c1> (date of access: December 6, 2016)

12. Chavpecov, V.F. The order of development of temporary quality treatment indicators and diagnostic process according to the results of care quality examination: Guidelines / Chavpecov V.F., Karachevceva M.A., Mihajlov S.M., Gurinov P.V. SPb.: State Educational Institution of Higher Professional Training "Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy» Federal Service on Surveillance in Healthcare, 2007. 24 p.

13. Chavpecov, V.F. Terms and instructional techniques of analysis of medical errors and their negative consequences during the examination of care quality: Guidelines / Chavpecov V.F., Karachevceva M.A., Mihajlov S.M., Gurinov P.V. SPb.: State Educational Institution of Higher Professional Training "Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy» Federal Service on Surveillance in Healthcare, 2007. 24 p.

14. Chavpecov, V.F. Terms of formalized description of medical errors and their negative consequences during the examination of care quality: Guidelines / Chavpecov V.F., Perepech N.B., Mihajlov S.M., Karachevceva M.A. SPb.: State Educational Institution of Higher Professional Training "Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy» Federal Service on Surveillance in Healthcare, 2007. 23 p.

15. Ahn S, Quality metrics for detailed clinical models. / Ahn S, Huff SM, Kim Y, Kalra D. // Int J Med Inform, 2012. URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089521> (date of access: December 6, 2016.)

16. Clinic management system. – Wikipedia. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Clinic_management_system (date of access: December 6, 2016).

17. Efremova O.A., Nikitin V.M., Muromtsev V.V., Lipunova E.A., Kamyshnikova L.A. ECG computer analysis system with the advanced features of automated search and identification of it's diagnostically significant changes. International Journal of Pharmacy and Technology. 2016. 8. № 2. Pp. 14174-14181.

18. Efremova O.A., Nikitin V.M., Mitin M.S., Lipunova E.A., Kamyshnikova L.A. Early diagnosis of coronary heart disease risk by the expert automated system based on the results of heart rate variability analysis. Research Journal of Medical Sciences. 2015. 9. № 4. Pp. 240-244.

19. Hovenga E.J.S., Grain H. Health Information Governance in a Digital Environment. Studies in Health Technology and Informatics. Amsterdam: IOS Press, 2013. 384 p.

20. Hristidis V. Information Discovery on Electronic Health Records. US: CRC Press, 2009. 331 p.

21. Scarlat A. Electronic Health Record: A Systems Analysis of the Medications Domain. US: CRC Press, 2012. 363 p.

Кузьминов Олег Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент.

Фетисова Валерия Игоревна, студент 5 курса Медицинского института.

Фетисов Игорь Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог.

Kuzminov Oleg Mikhailovich, PhD in Medical Sciences, Associate Professor

Fetisova Valeria Igorevna, 5th-year Student, Medical Institute

Fetisov Igor Aleksandrovich, anesthesiologist-intensivist.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК:547.94.978.4:613.73:616-092.9

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-42-47

Воронков А.В.¹,
Абаев В.Т.²,
Оганесян Э.Т.¹,
Поздняков Д.И.¹,
Геращенко А.Д.¹

**ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ ПРОИЗВОДНОГО
КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ И СОЕДИНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ
СТРУКТУРЫ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ
ДЛИТЕЛЬНЫХ ИСТОЩАЮЩИХ НАГРУЗОК**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, пр. Калинина Пятигорск 11, 357532 Россия,

²Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова, ул. Ватутина 44-46, г. Владикавказ, 362025, Республика Северная Осетия-Алания E-mail: prohor77@mail.ru

Аннотация

В статье приведены результаты исследования влияния комбинации производного коричных кислот и соединения полифенольной структуры на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние экспериментальных животных в условиях ежедневных истощающих нагрузок. В эксперименте использовались беспородные мыши самцы массой 20 – 22 грамма, разделенные на 3 равные экспериментальные группы. Исследуемую комбинацию веществ составляли: катехин гидрат (Sigma – Aldrich) – соединение полифенольной структуры и АТАСЛ – производное коричной кислоты, вводимые *per os* в двух вариантах дозирования: 200 мг/кг катехин гидрата + 100 мг/кг АТАСЛ и 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ. Контрольная группа животных получала 0,9% раствор хлористого натрия в эквивалентном количестве. Оценка работоспособности проводили на модели принудительного плавания с 20% нагрузкой от массы тела животного. Изменения психоэмоционального статуса экспериментальных животных оценивали в тесте «открытое поле». Эксперимент продолжался 15 дней.

В результате исследования установлено, что у контрольной группы животных к концу эксперимента наблюдалось снижение работоспособности на 42%, относительно исходного значения данной группы мышей и развитие психоневрологического дефицита, сопровождаемого снижением локомоторной (в 1,5 раза), ориентировочно – исследовательской активности (в 2,4 раза) и повышением уровня тревожности (на 70,8 %). Применение исследуемой комбинации в обоих вариантах дозирования способствовало сохранению работоспособности (относительно группы контроля наблюдалось увеличение выносливости на 114,7 %, при применении 200 мг/кг катехин гидрата + 100 мг/кг АТАСЛ и на 130% при введении 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ) и коррекции, возникающих на фоне истощающих нагрузок психоэмоциональных нарушений. При этом лидером по изучаемым видам фармакологической активности является комбинация №2 , т. е. 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ.

Ключевые слова: физическое и психоэмоциональное перенапряжение; принудительное плавание; катехин гидрат; АТАСЛ.

Voronkov A.V.¹,
Abaev V.T.²,
Oganesyanyan E.T.¹,
Pozdnyakov D.I.¹,
Geraschenko A.D.¹

ASSESSING THE INFLUENCE OF THE COMBINATION OF CINNAMIC ACID DERIVATIVE AND POLYPHENOLIC STRUCTURE COMPOUND ON PHYSICAL PERFORMANCE AND PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF ANIMALS UNDER CONTINUOUS EXHAUSTIVE LOADS

1 Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, The Branch of Medical University, Volgograd State Medical University
11 Kalinina Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

2 Kosta Khetagurov North-Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia, 44-46 Vatutin St., Vladikavkaz, 362025, the Republic of North Ossetia-Alania. E-mail: prohor77@mail.ru

Abstract

The article covers the results of the research into the influence of the combination of cinnamic acid derivative and polyphenolic structure compound on physical performance and psycho-emotional state of experimental animals in the conditions of daily exhaustive loads. The experiment used outbred male mice weighing 20-22 grams, divided into three equal experimental groups. The investigated combination of compounds included: catechin hydrate (Sigma – Aldrich) – compound polyphenol structure and ATACL – cinnamic acid derivative introduced per os in two dosing variants: 200 mg / kg catechol hydrate + 100 mg / kg ATACL and 100 mg / kg catechol hydrate + 50 mg / kg ATACL. The control group received 0.9% sodium chloride solution in equivolume amounts. The performance was assessed on the model of forced swimming load with 20% of the weight of the animal. The changes in animal models of mental and emotional status were evaluated in the "open field" test. The experiment lasted 15 days.

The study found that in the control group, by the end of the experiment there was a decrease of 42% efficiency, with respect to the initial value of this group of mice and the development of psycho-neurological deficits, followed by a decrease in locomotor (1.5 times), tentatively-research activity (2.4 times) and an increase in the level of anxiety (70.8%). The use of the studied combination in both metering embodiments helped to maintain efficiency (compared to the control group, there was 114.7% increase of endurance with the application of 200 mg / kg + catechin hydrate 100 mg / kg ATACL and 130% increase when administered 100 mg / kg + catechin hydrate 50 mg / kg ATACL), and correction occurring against a background of exhaustive loads of psycho-emotional disorders. At the same time the leader in the studied species is the combination of pharmacological activity №2, t. E. 100 mg / kg of catechin hydrate + 50 mg / kg ATACL.

Keywords: physical and psycho-emotional overstrain; forced swimming; catechin hydrate; ATACL.

Введение. Современный спорт высших достижений представляет собой вид деятельности человека, сопряженный со значительным физическим и психоэмоциональным перенапряжением [4]. Наряду с экстремальными перегрузками существует ряд факторов, способных в той или иной мере лимитировать достижение максимального спортивного результата [4]. Одним из способов решения данной проблемы является рациональное фармакологическое обеспечение спортсмена, в том числе и применение препаратов повышающих физическую работоспособность [4, 5, 8, 9]. Однако большинство данных фармакологически активных веществ, получены методами направленного химического синтеза, и обладают рядом нежелательных побочных эффектов. Кроме того целый ряд данных соединений включен в список запрещенных для применения в спорте высших достижений препаратов [5]. В этой связи перспективным является направление поиска веществ, способных

повысить работоспособность и стабилизировать психоэмоциональное состояние спортсмена, среди природных биологически активных соединений [3].

Цель исследования. Изучить влияние комбинации производного коричных кислот и соединения полифенольной структуры на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние экспериментальных животных в условиях ежедневных истощающих нагрузок.

Материалы и методы. Оценку работоспособности проводили на модели плавания «до отказа», с 20% нагрузкой от массы тела животного [1]. В эксперименте использовались беспородные мыши – самцы массой 20-22 грамма, предварительно рандомизированных по времени плавания и разделенных на 3 группы по 10 особей. В состав исследуемой комбинации входили следующие вещества: катехин гидрат (Sigma – Aldrich) – соединение полифенольной структуры и ATACL – производное коричной кислоты [2].

Исследуемую комбинацию вводили *per os* за 60 минут до моделирования физической нагрузки в двух режимах дозирования: 200 мг/кг катехин гидрата + 100 мг/кг АТАСЛ (комбинация № 1) и 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ (комбинация № 2). Третья группа животных являлась контрольной и получала 0,9% раствор хлористого натрия в эквивалентном количестве. По истечении указанного времени животные помещались в цилиндр диаметром 10 см и высотой 30 см с водой, температурой 15⁰С. Плавание продолжалось до полного истощения и отказа борьбы за жизнь, после чего животные извлекались из воды. Длительность плавания фиксировалась. Эксперимент продолжался 15 дней, при этом на 5-й, 10-й, 15-й день (1-е, 2-е, 3-е тестирование соответственно) проводили оценку физического и психоэмоционального статуса экспериментальных животных в тесте «открытое поле».

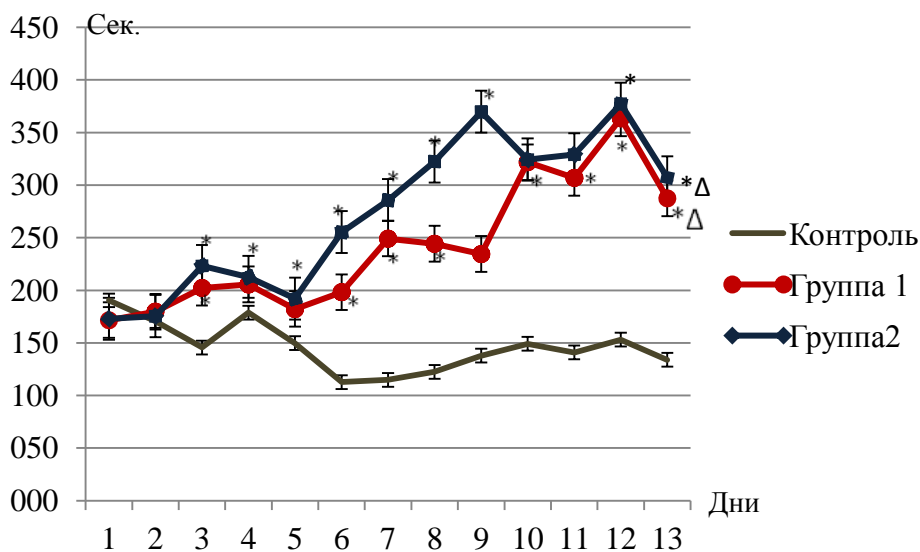
Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики. Вычисляли среднее значение (М) и стандартную ошибку среднего значения (δ). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данных для

сравнения средних использовали параметрический t-критерий Стьюдента. При ненормальном распределении результатов эксперимента дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение.

Исходная продолжительность плавания всех экспериментальных групп животных статистически значимо не отличалась между собой (рисунок).

У контрольной группы мышей время плавания на протяжении всего периода эксперимента имело тенденцию к снижению (рисунок). При этом минимальная работоспособность была зафиксирована на 6-й день эксперимента и составляла 112,7±19,891 сек., т.е. снижение работоспособности контрольных мышей составило 68,9 %, относительно исходного значения данной группы животных. В последствии время плавания контрольной группы мышей не претерпело существенных изменений и к концу эксперимента выносливость данной группы животных статистически достоверно (p>0,05) снизилась на 42% (рисунок).



Примечание: * – достоверно по отношению к контролю (P>0,05)
Δ – достоверно относительно исходного значения (P>0,05)

Рис. Влияние исследуемой комбинации на продолжительность плавания экспериментальных животных
Fig. The influence of the studied combination on the duration of swimming of experimental animals

Как видно из графика, представленного на рисунке, продолжительность плавания животных группы 1 за 9 дней эксперимента увеличилась в 1,37 раза относительно исходного значения данной группы мышей. Впоследствии у группы животных, получавших 200 мг/кг катехин гидрата + 100 мг/кг АТАСЛ, произошел рост

работоспособности, что нашло свое отражение в увеличении времени плавания на 87,5 % относительно исходного значения данной группы мышей и в 2,16 раза в сравнении с аналогичным днем контрольной группы животных. Максимальная работоспособность мышей первой группы зафиксирована на 13-й день введения

исследуемой комбинации №1 и была достоверно ($p>0,05$) выше, чем время плавания контрольной группы животных того же дня на 137,4% и на 111,8% относительно исходного значения данной группы мышей. К концу эксперимента изменения во времени плавания составили + 67,5% ($p>0,05$) в сравнении с первоначальными показателями данной группы мышей и + 114,7 % ($p>0,05$) относительно контрольной группы животных.

При применении исследуемой комбинации № 2 время плавания животных на протяжении всего периода проведения эксперимента практически линейно увеличивалось (см. рисунок). Пик работоспособности у мышей второй группы отмечен на 13-й день эксперимента, при этом продолжительность плавания данной группы животных статистически достоверно была выше, чем результат аналогичного дня группы контроля на 146,5 % и на 118,1% ($p>0,05$) в сравнении с исходным временем плавания данной группы мышей. Относительно первой группы животных в день максимальной работоспособности отмечено незначительное увеличение таковой в 1,04 раза. К заключительному дню эксперимента работоспособность группы животных, получавших 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ, возросла в 2,3 раза относительно контрольной группы мышей и на 77,7% по отношению к исходным показателям данной группы животных.

Подобные изменения в уровне работоспособности, при применении

исследуемых комбинаций, вероятно, связаны с антиоксидантной и эндотелиопротекторной активностью, входящих в них компонентов и как следствие снижением возникающего на фоне длительных истощающих нагрузок оксидативного стресса и коррекции развивающейся эндотелиальной дисфункции [2, 6, 7]. При этом введение низких доз (комбинация №2) приводит к более выраженному фармакологическому эффекту.

Из анализа психоэмоционального состояния животных следует, что результаты первого тестирования в «открытом поле» всех экспериментальных групп мышей статистически значимо между собой не отличались (таблица). Дальнейшее изучение психического состояния экспериментальных животных на фоне ежедневных истощающих нагрузок позволило установить, что в данных условиях у контрольной группы мышей наблюдалось развитие психоневрологического дефицита. Данное состояние ассоциируется со снижением локомоторной (снижение числа пересеченных секторов с исходных $81,3 \pm 6,436$ ед. до $54,2 \pm 13,793$ ед.), ориентировочно – исследовательской активности (числа стоек в 2,4 раза и числа заглядываний в 1,09 раза), а также увеличением уровня тревожности (продолжительность груминга возросла на 70,8 %), что согласуется с литературными данными [1].

Таблица

Исходные показатели при тестировании в «открытом поле»

Table

Initial indicators in the "open field" tests

Показатель		Число пройденных секторов	Число стоек	Число заглядываний	Груминг
Контроль	$M \pm \delta$	$81,3 \pm 6,436$	$5,2 \pm 4,819$	$2,4 \pm 4,008$	$4,8 \pm 5,368$
Группа №1	$M \pm \delta$	$93,6 \pm 11,459$	$10 \pm 2,275$	$3,5 \pm 0,885$	$2,6 \pm 1,439$
Группа №2	$M \pm \delta$	$77,2 \pm 11,139$	$4,6 \pm 1,967$	$4,8 \pm 1,263$	$0,7 \pm 0,473$

У мышей группы 1 в сравнении с группой контроля при втором тестировании в «открытом поле» отмечено увеличение количества пройденных секторов в 1,3 раза и уменьшение продолжительности груминга более чем в 5,4 раза. При проведении третьего тестирования у первой группы животных наблюдалось сохранение показателей, характеризующих неврологический статус экспериментальных мышей, практически на уровне второго тестирования, что может свидетельствовать о стабильном психоэмоциональном состоянии животных в условиях истощающих ежедневных нагрузок.

У животных, получавших 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ при проведении второго тестирования в «открытом поле», относительно группы контроля, наблюдалось увеличение локомоторной активности на 31,9 % и уменьшение уровня тревожности в 2,9 раза. Аналогичная тенденция наблюдалась и на 15-й день эксперимента. У этой же группы мышей при проведении третьего тестирования в «открытом поле», в сравнении с контрольной группой животных, отмечено статистически достоверное ($p>0,05$) увеличение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности на 86,8 % и в 3,2 раза соответственно. Также

наблюдалось уменьшение продолжительности груминга в 1,9 раза ($p > 0,05$). Полученные данные позволяют предположить, что применение исследуемой комбинации №1 способствовало сохранению двигательной и поисковой активности экспериментальных животных на фоне длительных физических и психоэмоциональных нагрузок. В аналогичных условиях применение комбинации №2 способствовало повышению локомоторной, ориентировочно – исследовательской активности и приводило к устойчивой стабилизации психоневрологического статуса

Выводы.

1. Экспериментально смоделированные физические и психоэмоциональные перегрузки приводят к снижению работоспособности на 42% и нарушению психоневрологической стабильности экспериментальных животных.

2. Применение исследуемой комбинации в обоих вариантах дозирования способствовало сохранению работоспособности животных и коррекции возникающего в условиях ежедневных истощающих нагрузок неврологического дефицита. При этом наиболее выраженный эффект отмечен при введении 100 мг/кг катехин гидрата + 50 мг/кг АТАСЛ.

Список литературы

1. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Воронкова М.П. Комплексная валидационная оценка нового методического подхода к изучению физического и психоэмоционального перенапряжения в эксперименте // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1. С. 915-919.
2. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Изучение влияния субстанции АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/123-20331> (дата обращения 01.12.2016г.)
3. Кручинский Н.Г., Королевич М.П., Стаценко Е.А., Сережкина Т.В.. Основные задачи и направления развития спортивной фармакологии // *Здоровье для всех*. 2009. №1. С.45-47.
4. Кулиненко О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: Коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат. М.: «Советский спорт», 2006. 240 с.
5. Сейфулла Р.Д., Рожкова Е.А., Родченков Г.М. Допинги в спорте // *Эксп. и клинич. фармакология*. 2006. № 6. С.68 – 73.
6. Тараховский Ю.О.С., Ким Ю.А., Абдраимов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина // *Synchrobook*. 2013. 310 с.
7. Тюренок И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов. *Вестник РАМН*. 2012. №7. С. 50-57.
8. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н. Обоснование направлений коррекции

функционального состояния спортсменов исходя из методологии экстремальных состояний // *Биомедицина*. 2013. №3. С.26-35.

9. El-Seedi HR, El-Said AM, Khalifa SA, Goransson U, Bohlin L, Borg-Karlson AK, Verpoorte R. Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. *J Agric Food Chem*. 2012. 60(44). Pp. 10877–95.

References

1. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Voronkova M.P. Comprehensive validation evaluation of a new methodological approach to the study of the physical and stress strain in experiment. *Fundamental research*. 2015. № 1. Pp. 915-919.
2. Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganesyana E.T., Pozdnyakov D.I. The impact of ATACL substance on physical and mental health of animals in long-term debilitating loads. *Modern problems of science and education*. 2015. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/123-20331> (date of access: December 1, 2016).
3. Kruchinskiy N.G., Korolevich M.P., Statsenko E.A., Serezhkina T.V. The main tasks and directions of development of sports pharmacology. *Health for all*. 2009. №1. Pp.45- 47.
4. Kulinenkov O.S. The drugs help the athlete: Correction of factors limiting athletic performance.-М.: «Sovetskiy sport», 2006. 240 p.
5. Seyfulla R.D., Rozhkova E.A., Rodchenkov G.M. Doping in sport. *Exp. and clinic. Pharmacology*. 2006. № 6. Pp.68-73.
6. Tarakhovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdraimov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. *Synchrobook*. 2013. 310 p.
7. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Slietsans A.A. Endotheliopathy – a new class of drugs. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2012. №7. Pp. 50-57.
8. Shustov E.B., Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N. The substantiation of directions of correction of the functional state of athletes based on the methodology of extreme States. *Biomedicine*. 2013. №3. Pp. 26-35.
9. El-Seedi HR, El-Said AM, Khalifa SA, Goransson U, Bohlin L, Borg-Karlson AK, Verpoorte R. Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. *J Agric Food Chem*. 2012. 60(44). Pp. 10877–95.

Воронков Андрей Владиславович, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, доктор медицинских наук, доцент.

Абаев Владимир Теймуразович, заведующий кафедрой органической химии, доктор химических наук, профессор.

Оганесян Эдуард Тоникович, заведующий кафедрой органической химии доктор фармацевтических наук, профессор.

Поздняков Дмитрий Игоревич, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.

Геращенко Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.

Voronkov Andrey Vladislavovich, Head of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology course, Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor.

Abaev Vladimir Teimurazovich, Head of Department of Organic Chemistry, Doctor of Chemical Sciences, Professor.

Oganesyanyan Eduard Tonikovich, Head of

Department of Organic Chemistry, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor.

Pozdnyakov Dmitry Igorevich, Post-graduate student of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology course.

Geraschenko Anastasiya Dmitrievna, Post-graduate student of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology course.

УДК61.615.1

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-48-55

Белоусова О.В.,
Белоусов Е.А.,
Дорохова Н.Н.**ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТИТА В АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

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

Аннотация

В данной статье представлены результаты фармакоэкономического исследования ассортимента лекарственных препаратов для лечения стоматита на локальном аптечном рынке.

Стоматит – собирательное название заболеваний слизистой оболочки полости рта, разнообразных по причине возникновения и клиническим проявлениям.

В основу классификации стоматита положены различные признаки:

1) по клиническому течению:

- острые;
- хронические.

2) по характеру морфологических изменений:

- первичные (катаральное, фибринозное, альтернативное и пролиферативное воспаление);
- вторичные (эрозии, афты, язвы, пятна, рубцы).

3) по причине возникновения:

- повреждения, возникающие вследствие механической, физической и химической травмы (ссадина, афта Беднара, лучевые, химические и термические ожоги);
- заболевания, возникающие вследствие инфекций: вирусных (герпетический, коревой, ветряночный стоматит), бактериальных (стрептококковый, скарлатинозный, туберкулезный, гонорейный стоматит), грибковых (молочница, хронический кандидозный стоматит), спирохет и фузоспириллезной флоры (сифилис, язвенно-некротический стоматит Венсана);
- заболевания, возникающие вследствие аллергических реакций при контактной, микробной и лекарственной аллергии;
- изменения слизистой оболочки полости рта при некоторых системных заболеваниях и болезнях обмена.

4) по природе поражения:

- стоматит языка;
- язвенный стоматит;
- стоматит десен;
- стоматит горла;
- стоматит катаральный;
- везикулярный стоматит;
- протезный стоматит.

Опасность воспалительных заболеваний ротовой полости состоит в том, что на начальных стадиях они почти не имеют симптоматики, потому что почти не оказывают болевых ощущений. Пародонтит и гингивит являют собой до 97% всех заболеваний ротовой полости. То есть пародонт представляет собой ткани, окружающие зуб, точнее их комплекс. Его состав – это десна, перицемент, альвеолярная кость и в целом зуб. Медицинский термин „пародонт” определяет генетическое и функциональное единство тканей, которые окружают зуб [8, 17, 22].

Ключевые слова: стоматит; локальный аптечный рынок; фармакоэкономический анализ; фармацевтическое консультирование.

**Belousova O.V.,
Belousov Ye.A.,
Dorokhova N.N.**

**THE APPLICATION OF PHARMACOECONOMIC METHODS
TO OPTIMIZE PROCUREMENT OF MEDICINES FOR STOMATITIS
IN PHARMACIES**

Medical Institute, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
E-mail: belousova_e@bsu.edu.ru

Abstract

The article presents the results of a pharmacoeconomic study of assortment of medicinal preparations for the treatment of stomatitis on the local pharmaceutical market.

Stomatitis is a collective name of diseases of the mucosa of the oral cavity, a variety of the cause and clinical manifestations.

The classification of stomatitis is based on various symptoms:

1) by clinical course:

- acute;
- chronic

2) the nature of morphological changes

- initial (catarrhal, fibrinous, alternative and proliferative inflammation
- secondary (erosion, aphthae, ulcers, blemishes, scars).

3) due to the occurrence:

- damage resulting from mechanical, physical and chemical injury (abrasion, AFTA Bednar, radiation, chemical and thermal burns);
- disease caused by infections: viral (herpes, measles, varicellous thrush), bacterial (streptococcal, scarlet fever, tuberculous, gonorrhoeal stomatitis), fungal (thrush, chronic oral thrush), spirochaetes and fusospirochetal flora (syphilis, ulcerative-necrotic stomatitis Vincent);
- diseases caused by allergic reactions at contact, microbial and drug allergies;
- changes of the mucous membrane of the oral cavity in some systemic diseases and diseases of metabolism.

4) the nature of the lesion:

- stomatitis of the tongue;
- ulcerative stomatitis;
- stomatitis of the gums;
- stomatitis of the throat;
- catarrhal stomatitis;
- vesicular stomatitis;
- prosthetic stomatitis.

The risk of inflammatory diseases of the oral cavity is in the fact that in the early stages of development, they are virtually asymptomatic, because they do not cause any pain. According to statistics, gingivitis (inflammation of the gums) and periodontitis (inflammation of the structures of the periodontal ligament and bone, alveolar bone) account for 94-96% of all periodontal diseases. The periodontium is a complex of tissues that surround the tooth and provide a reliable fixing it in the jaw bones: gums, periodontal ligament fibers, the surface layer of the cement of the roots of the teeth and bones of alveolar processes of the jaw [8, 17, 22].

Keywords: stomatitis; the local pharmaceutical market; pharmacoeconomic analysis; pharmaceutical business.

Введение. Самыми частыми причинами стоматита являются: отрицательное влияние грубой пищи на слизистую оболочку полости рта. Такой стоматит проходит самостоятельно через несколько дней; термическое повреждение пищей легко проходит, а вот аллергические реакции, связанные с продуктами, косметическими средствами (в этом случае стоматит имеет либо затяжное течение, либо постоянно рецидивирует).

Обследование у врача способствует определить источник аллергии и вылечить больного от стоматита. Стоматит часто проявляется у астматиков, использующих для лечения ингаляторы с кортикостероидами [14, 15, 16, 30].

Механизмы возникновения стоматитов, к сожалению, еще не выявлен полностью, поэтому причиной заболевания может быть все что угодно. К примеру, микроорганизмы-возбудители

инфекции, воздействующие непосредственно на слизистую оболочку рта, болезни желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, общее ослабление иммунитета, авитаминоз, нарушения обмена веществ, нервные нарушения, злокачественные опухоли, гормональные колебания, анемия, различные травмы в виде ссадин слизистой оболочки рта и наследственность. Кроме того, причиной возникновения стоматитов могут являться местные факторы. Элементарное несоблюдение гигиены полости рта, кариес, дисбактериоз полости рта, некачественно сделанные или плохо установленные зубные протезы, последствия применения медикаментов, употребление никотина и алкоголя, а также аллергические реакции на продукты. Особо хочется сказать об использовании зубных паст, содержащих лаурилсульфат натрия. Различные исследования доказали, что они могут провоцировать возникновение стоматита и его обострение [18, 19, 29].

Большое количество микробов в то числе и грибы рода *Candida* находится в полости рта людей. При ухудшении местного иммунитета, связанного чаще всего с системными проявлениями болезней макроорганизма, воздействие этих микроорганизмов может стимулировать воспалительно-разрушительные повреждения ротовой полости [9]. Ротовая полость – это среда с высоким риском развития септических процессов. Тем не менее, в норме, существует равновесие между находящейся в них патогенной микрофлорой и местными и общими факторами защиты (иммунной, биологической, рефлекторной и т.д.). Нарушение этого равновесия может привести к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний (стоматит) [7, 21, 23].

При катаральном стоматите воспаление затрагивает только самую поверхностную часть слизистой оболочки. Это поражение наиболее часто встречается особенно у лиц, не соблюдающих гигиену полости рта. Нередко причиной катарального стоматита бывают зубные отложения, болезни зубов, дисбактериоз ротовой полости, заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит, колит) или глистная инвазия. При катаральном стоматите наблюдаются болезненность слизистой оболочки рта, ее гиперемия, отечность, иногда – белый или желтый налет, неприятный запах изо рта [24, 25, 31].

При язвенном стоматите воспаление распространяется на глубокие отделы, поражая всю толщину слизистой. Это более тяжелое заболевание, которое может возникнуть самостоятельно или быть запущенной формой катарального стоматита. Язвенный стоматит чаще развивается у больных, страдающих язвенной болезнью желудка или хроническим энтеритом. Нередко он встречается и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и крови, инфекциях и отравлениях. По клиническим признакам язвенный стоматит в начале заболевания на катаральный, но в дальнейшем отмечается повышение температуры тела до субфебрильных значений, появляются слабость, головная боль, увеличиваются и становятся болезненными региональные лимфатические узлы [1, 14, 24].

При афтозном стоматите на слизистой оболочке образуются единичные или множественные мелкие дефекты – афты округлой или овальной формы с четкими границами, в виде узкой красной каймы и серовато-желтым налетом в центре. Чаще афтозный стоматит развивается при аллергических реакциях, вирусных инфекциях, болезнях желудочно-кишечного тракта, ревматизме. Такой стоматит начинается с общего недомогания, повышения температуры тела, боли в местах образования афт. Если стоматит возникает довольно часто и долго не проходит, нужна помощь стоматолога. Чтобы сократить сроки болезни до минимума, необходимо придерживаться механически и химически щадящей диеты, нельзя употреблять слишком горячую пищу. Обязательна тщательная гигиена ротовой полости, поскольку патогенные бактерии, размножающиеся на остатках пищи, осложняют его течение. При аллергическом стоматите обязательно исключают контакт с аллергеном [2, 26, 27, 28].

Герпетический стоматит имеет ряд особенностей. Сначала участок слизистой оболочки краснеет, затем на нем возникают мелкие пузырьки (везикулы) с прозрачным содержимым. Везикулы через 2–3 дня лопаются, обнажая красноватую, отечную, зудящую поверхность. Герпетический стоматит обычно лечат противовирусными и иммунокорректирующими препаратами. Если вместе с симптомами стоматита возникает слабость, повышается температура тела, следует обязательно проконсультировать больного у специалиста, так как это может быть началом системного заболевания. К сожалению, стоматит

возникает не только у взрослых, но и у детей. Как правило, заболевание характерно для маленьких детей – чаще в возрасте до 5 лет, поскольку иммунитет у них еще недостаточно сформировался. Самый распространенный возбудитель стоматитов у малышей – вирус герпеса. У детей в 80 случаях из 100 стоматиты имеют герпетическое происхождение, причем дети могут заражаться как друг от друга, так и от взрослых. Возможна воздушно-капельная передача вируса [10, 12, 15].

Помимо вирусных стоматитов, выделяют травматические, которые у детей развиваются вследствие ожогов горячей пищей, прикусывания губ, щек, языка, повреждения слизистой оболочки игрушкой, карандашом или другими предметами. У детей постарше возбудителями становятся стрептококки и стафилококки. Распознать стоматит у детей несложно – на заболевание указывают покраснение и припухание СОПР, появление во рту болезненных пузырьков и/или язвочек, покрытых налетом, повышение температуры тела. На 2-й день болевые ощущения усиливаются, краснеют десны, появляются небольшие высыпания на коже вокруг рта и в его полости. Если стоматит протекает в тяжелой форме, он может сопровождаться повышением температуры тела до 40° С и множественными высыпаниями, причиняющими боль. У ребенка ухудшается состояние, снижается аппетит, так как прием пищи вызывает боль. Поэтому перед приемом пищи нередко рекомендуется смазать губы, язык, десны болеутоляющим средством.

Одно из самых известных заболеваний полости рта – инфекционный стоматит. Данное заболевание встречается достаточно часто как у взрослых, так и у детей. Им болеют 20% взрослого населения и 45% детей от 6 месяцев. Правильная диагностика стоматита – достаточно сложный процесс по той простой причине, что явление стоматита может быть вызвано различными заболеваниями, которые способны протекать с одинаковыми явлениями. В настоящее время лечение стоматита по-прежнему остается актуальной проблемой медицины и фармации [7,18,19, 30].

Цель исследования: провести фармакоэкономический анализ спроса ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) для лечения стоматита в аптечной организации (на примере аптечной сети «Аптечный дом»).

Материалы и методы. В ходе исследования использованы методы маркетингового анализа, АВС – анализ, контент-анализ.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ ассортимента лекарственных препаратов для лечения стоматита на российском, региональном и локальном аптечном рынках. Установлено, что на региональном рынке представлено 98 лекарственных препаратов из 116 зарегистрированных в Российской Федерации. В аптечной сети «Аптечный дом» – 90 лекарственных препаратов для лечения стоматита. В связи с этим, необходимо расширить ассортимент ЛП для терапии данной нозологии в аптечной организации. Доля ЛП на российском, региональном и локальном рынке по АТХ-классификация представлена идентичными группами, преобладают препараты группы R «Препараты, действующие на дыхательную систему». Так, на российском рынке группа R составляет 28%, на региональном рынке – 23%, на локальном – 22%.

Анализ ассортимента ЛП для лечения стоматита на российском рынке показал, что ассортимент представлен в большей мере твердыми лекарственными формами (ЛФ) и содержит 43%, на региональном рынке – 41%, локальный рынок – 39% от общего числа лекарственных форм.

Исследования ассортимента по производственному признаку показали, что отечественные лекарственные препараты составляют 55%. Детальный анализ зарубежных производителей выявил, что препараты Индии занимают 14% импортного ассортимента. Ассортимент лекарственных препаратов для лечения стоматита отечественного производителя на региональном рынке составляет 53%. Среди зарубежных производителей Великобритания занимает 16%. Отечественные производители на локальном аптечном рынке занимают 52%. Импортные лекарственные препараты представлены в большей мере Великобританией и занимают 19%.

Ассортимент представлен, в основном, монокомпонентными лекарственными препаратами. Таким образом, составлен сравнительный контур ассортимента на всех трех рынках.

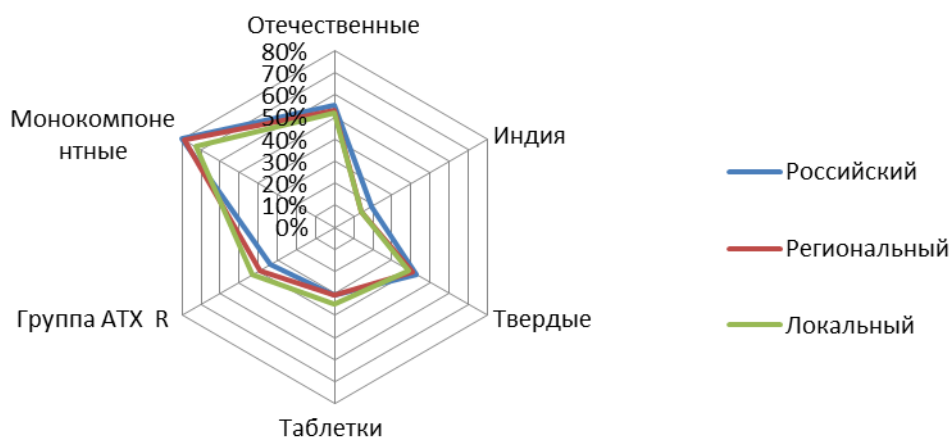


Рис. 1. Сравнительный контур ассортимента для лечения стоматита российского, регионального и локального рынков, %

Fig. 1. Comparative outline of the range of drugs for the treatment of stomatitis Russian, regional and local markets, %

На втором этапе исследования проведен фармакоэкономический анализ ассортимента ЛП для лечения стоматита. Исследование ассортимента ЛП для лечения стоматита проводилось на базе аптечной сети «Аптечный Дом», расположенной по адресу пр. Б. Хмельницкого, д. 103, аптека располагается в центре города, рядом с аптечной сетью находится остановка. Такое местоположение обуславливает широкий спектр посетителей различной категории, а вследствие этого, широкий ассортимент лекарственных средств.

Информационный массив для лечения стоматита реализованный аптечной сетью «Аптечный Дом» в период с апреля по ноябрь 2016 года, представлен 68 ЛП, данные препараты представлены 9 фармакологическими группами согласно АТХ-классификации и 116 международными непатентованными препаратами (МНН).

АВС-анализ – метод, позволяющий классифицировать ресурсы компании по степени их важности. АВС-анализ опирается на правило Парето, утверждающим то, что только 20% элементов обеспечивают 80% результата. По отношению к формированию ассортимента правило Парето может прозвучать так: 20% товарных позиций приносит 80% прибыли [3, 4, 5, 6].

В ходе исследования, проанализированы товарные отчеты за период с апреля по ноябрь 2016 года, для этого использовалась система управления, установленная в аптеке «М-Аптека Style». Параметром сегментирования ЛП для лечения стоматита на группы А, В и С выбран объем продаж за полугодие в рублях. Далее ассортимент лекарственных препаратов для лечения стоматита ранжирован в порядке убывания объема продаж за полугодие.

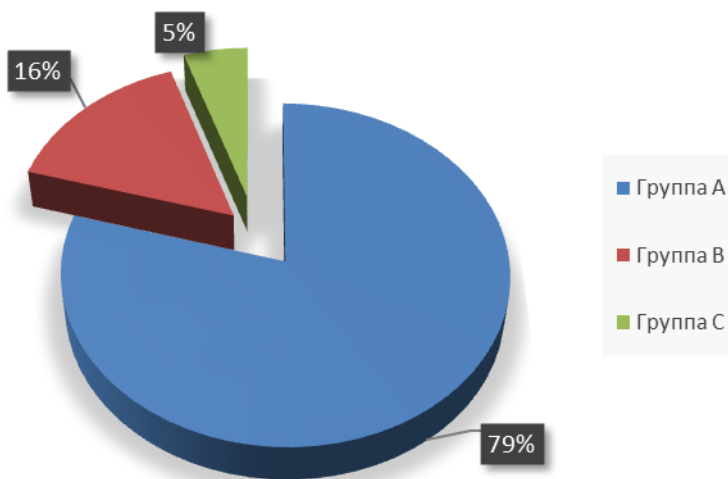


Рис. 2. Градация информационного массива по группам, %
Fig. 2. Gradation information of the array by groups, %

Установлено, что группа А составляет 36 наименований, занимает 20% ассортимента и приносит 80% прибыли от общего товарооборота среди лекарственных препаратов для лечения стоматита. К этой группе относятся ЛП: Мирамистин 0,01% р-р д/местного прим. 150 мл фл, Лизобакт таб. д/рассасывания 20 мг+10 мг №30, Тантум Верде спрей д/местного прим. 30 мл, Гексорал аэр. д/мест. Прим. 0,2% фл.40 мл, Граммидин Нео с анестетиком таб. для рассасывания №18, Мирамистин 0,01% р-р д/местного применения 50 мл, Имудон таб. д/рассасывания №40, Мирамистин 0,01% р-р д/местного применения 50мл с распылителем, Граммидин Нео таб. д/рассасывания №18.

К группа В относятся 37 ЛП: Стрепсилс Интенсив таб. медово-лимонные № 24 д/рассасывания, Шалфей таб. д/рассасывания №20, Стопапгин спрей д/местного прим 0,2% 30мл, Гексорал таб. д/рассасывания №20, Фарингосепт таб. д/рассасывания №10, Деринат р-р д/местного и наружного прим. 0,25% фл

10мл, Стрепсилс табл. с лимоном б/сахара №24 д/рассасывания, Ларипронт таб. д/рассасывания №20 и другие.

Группу С формируют 43 наименования: Фарингосепт таб. д/рассасывания №10 лимон, Деринат р-р д/местного и наружного прим. 0,25% спрей 10мл, Офлоксацин таб/пл/о 400мг №10, Анти-ангин формула таб. д/рассасывания №20, Анти-ангин формула спрей д/местного прим. 25 мл, Пропосол спрей д/местного прим. 50 г, Сангвиприптин р-р д/мест и наружного прим. спирт 0,2% 50 мл и другие.

Далее для подтверждения исследования проведен ABC – анализ методом сумм. Данный метод предполагает определение границ групп (А, В или С) по значению суммы двух показателей: доли продаж и доли по количеству с нарастающим итогом каждого проданного товара. Таким образом, суммарная доля равна 200%. Группа А имеет границу до 100%, группа В – до 145%, группа С – всё оставшееся количество.

Таблица

Результаты ABC-анализа ассортимента методом сумм

Table

The results of ABC-analysis of assortment with the method of amounts

Группа	Объем продаж тыс. рублей	Доля в обороте, %	Доля куммулята, %	Доля по кол-ву, %	Доля по кол-ву нарастающих, %	Объем продаж + доля куммуляции, %
А «Частопродаваемая»	1031447,75	79,44	10,5-73,9	0,862	0,8-24,9	11,4-98,9
В «Среднепродаваемая»	203471,3	16,45	74,8-91,6	0,862	25,8-52,5	100,6-144,1
С «Редкопродаваемая»	80574,9	5,11	21,6-100	0,862	53,4-100	145,3-200
Итого	1315536	100				200

Установлено, что группа А занимает 100% объема продаж от общего товарооборота. К этой группе относятся следующие наименования: Мирамистин 0,01% р-р д/местного прим. 150 мл фл, Лизобакт таб. д/рассасывания 20мг+10 мг №30, Тантум Верде спрей д/местного прим. 30мл, Гексорал аэр. д/местного прим. 0,2% фл.40мл и др.

Группа В формирует 144,18% от всего ассортимента и приносит до 45% дохода организации. К этой группе относятся ЛП: Стоматофит экстракт жидкий 100мл фл, Тантум Верде таб. д/рассасывания №20, Холисал гель стоматологический туба 15г, Стрепсилс таб. ментол-эвкалипт №24 д/рассасывания, Галавит таб. подъяич. 25 мг №20 и др.

Препараты группы С дают 55% от общего дохода организации. К этой группе относятся ЛП: Асепта ополаскиватель 150 мл, Микосист капс. 150мг, Бетадин р-р д/местного и наружного прим. 10% фл.30мл, Деринат р-р д/местного и наружного прим. 0,25% спрей 10мл и др.

Заключение. Одним из важнейших условий эффективности деятельности организации розничной торговли является качественное управление товарными запасами, поэтому анализ состояния и эффективности использования товарных запасов являются необходимыми условиями для получения максимальной прибыли, так как они способствуют минимизации издержек на формировании и хранение запасов и росту объема продаж.

Таким образом, проведенный маркетинговый анализ показал, что

в аптечной сети отсутствуют 26 наименований препаратов, имеющих на российском рынке, что ухудшает качество фармацевтической помощи.

Фармакоэкономические исследования показали, что лекарственные препараты, используемые для лечения стоматитов и входящие в группу А, приносят максимальную прибыль аптечной организации, поэтому их необходимо обязательно включать в портфель закупок при формировании ассортимента аптеки.

Состояние группы В необходимо постоянно анализировать, т.к. они могут переходить в группу А или С. Закупки этих ЛС должны быть обоснованы – по мере спроса, который необходимо стимулировать.

Спрос на товарные позиции, входящие в группу С необходимо стимулировать, а закупку этих ЛП ограничить. Самые неперспективные товарные позиции необходимо исключить из товарного запаса.

Соблюдения данных рекомендаций увеличит число лояльных покупателей и непременно повлечет за собой улучшение экономических показателей.

Список литературы

1. Абаджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В., Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с инфекционным стоматитом // Цитокины и воспаление. 2005. Т.1. №3. С. 9-14.
2. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Ломиашвили Л.М. Заболевание слизистой оболочки рта и губ. Учебное пособие: ООО «МЕДИИздательство» 2005. С. 45-46.
3. Белоусов Е.А., Белоусова О.В., Трофимова В.Г. Изучение спроса на лекарственные препараты для лечения кожных заболеваний // Научный результат. Серия «Медицина и фармация» 2016. Т. 2. №1(7). С.59-63.
4. Белоусов Е.А., Белоусова О.В. Влияние маркетинговых подходов на комплексные продажи в аптеке // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2015. №3(5). С.139-142.
5. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Лупандина Л.О. Анализ ассортимента гомеопатических средств на Российском фармацевтическом и аптечном рынках // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С. 50-53.
6. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Иващенко А.О. Биологически активные добавки как перспективное направление развития фармацевтического рынка // Научный результат. Медицина и фармация. 2016. Т.4. №4. С.89-94.
7. Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Никишаева А.В. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2016. Т.2. №2. С.17-21.
8. Государственный Реестр лекарственных средств. Том 1. Официальное издание МЗ РФ 2004 года. М.: 2004. 1300с.
9. Изменения в полости рта у детей при общесоматических заболеваниях : учеб.пособ. под ред. Е.В. Удовицкой. М.: ЦИУВ, 1982. С. 22-24.
10. Камышников Л.А., Ефремова О.А., Гусейнли Э.Г. Современный обзор: *Helicobacter pylori* и риск развития ишемической болезни сердца // Научный результат. Медицина и фармация. 2016. Т.2. №3. С.3-9.
11. Лопатин А.С. Топические лизаты: опыт применения в оториноларингологии. А.С. Лопатин // Лечащий врач. 2006. №4. С.7-8.
12. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Нижний Новгород, 2000. 367 с.
13. Назаров П.Г. Воспаление: локальные и системные механизмы защиты слизистых оболочек // Новости оториноларингол. Логопатол. 2009. №2(26). С. 39-41.
14. Новиков О.О., Жилыкова Е.Т., Цимбалстов А.В., Трифонов Б.В., Малютин А.Ю., Писарев Д.И. Новый взгляд на проблему профилактики и лечения

заболеваний пародонта // Научный результат. Медицина и фармация. 2016. Т.2. №3. С.65-69.

15. Пальчун В.Т. В борьбе за здоровый рот // Фармацевтический вестник. 2007. №39. С. 27-28.

16. Рабинович И.М. Рецидивирующий афтозный стоматит. Клиника, диагностика, лечение // Клиническая стоматология. 1998. №3. С. 26-28.

17. Рыбаков А.И., Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – М.: Медицина. 2008. С. 2-4.

18. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва, 2010. С. 35-47.

19. Семенова Т.Б., Губанова Е.И. Современные представления о клинике, особенностях, эпидемиологии и лечении простого герпеса // Лечащий врач. 1999. №2-3. С. 10–16.

20. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. С. 125–258.

21. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. – М.: Медицина. 2009. 288с.

22. Спицына В.И. Особенности иммунодефицита у больных рецидивирующим афтозным стоматитом // Российский стоматологический журнал. 2006. № 4. С. 14-18.

23. Трезубов В.Н., Щербаков А.С., Мишнев Л.М.. Ортопедическая стоматология. СПб.: Фолиант, 2002. С. 385–387.

24. Цветкова Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламитров Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М.: МЕДпресс-информ. 2005. С. 35-37.

25. Чемикосова Т.С. О предупреждении обострений рецидивирующего афтозного стоматита // Казанский Медицинский Журнал. 2003. Т.84. №4. С. 267-269.

26. Шеврыгин Б.В. Болезни ЛОР-органов: профилактика // Факультет здоровья. 2008. №415. С. 13-15.

27. Shulman J.D., Beach M.M., Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults. Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. J Am Dent Assoc. 2004. № 135. Pp. 1279-1286.

28. Shulman J.D., Rivera-Hidalgo F., Beach M.M. Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. J Oral Pathol Med. 2005. Т 34. Pp. 340–346.

29. Van Joost T., van Ulsen J., van Loon L.A. Contact allergy to denture materials in the burning mouth syndrome. Contact Dermatitis. 1988 №18. Pp. 97- 99.

30. Vigild M. Oral mucosal lesions among institutionalized elderly in Denmark. Community Dent Oral Epidemiol. 1987. №15. Pp.309-313.

31. Walter B., Frank R.M. Ultrastructural relationship of denture surfaces, plaque and oral mucosa in denture stomatitis. J Biol Buccale. 1985. № 13. Pp. 145-166.

References

1. Abadzhidy M.A., Lukushkina E.F., Mayanskaya I.V. The level of cytokines in the oral cavity secretion in children with infectious stomatitis. Cytokines and inflammation. 2005. Vol.1. №. 3. Pp. 9-14.

2. Anisimov V.I., Nedoseko V.B., Lomiashvily L.M.. Disease of the mucous membrane of the mouth and lips. Textbook. ООО "Mediendienste" 2005, Pp. 45-46.

3. Belousov E.A., Belousova O.V., Trofimova V.G. The study of the demand for drugs for the treatment of skin diseases. Research Result. Series "Medicine and pharmacy". 2016. Vol. 2. №. 1(7). Pp. 59-63.

4. Belousov E.A., Belousova O.V. The Impact of marketing approaches on a complex sale in the drugstore. Research result. Series "Medicine and pharmacy". №3(5). 2015. Pp. 139-142.

5. Belousova O.V., Belousov E.A., Lupandin L.O. Analysis of the range of homeopathic medicines on the Russian pharmaceutical and pharmacy markets. Research result. Series "Medicine and pharmacy". 2016. Vol. 2. №.2. Pp. 50-53.

6. Belousova O.V., Belousov E.A., Ivashenkova A.O. Dietary supplements as a perspective direction of development of the pharmaceutical market. Research result. Medicine and pharmacy. 2016. Vol.4. №.4. Pp.89-94.

7. Gontarev S.N., Gontareva I.S., Nikishaeva A.V. The use of herbal medicine in stomatology of children's age. Research result. Series "Medicine and pharmacy".. 2016. Vol. 2, №. 2. Pp.17-21.

8. The State Register of Medicines. Volume 1. The official publication of the Ministry of health of the Russian Federation 2004. М.: 2004. 1300p.

9. Changes in the oral cavity in children with somatic diseases: a textbook. manual. Ed. By E.V. Udovicki. М.: CYUV, 1982. Pp.22-24.

10. Kamyshnikova L.A., Efremova O.A., E.G. Huseynli Modern overview: Helicobacter pylori and the risk of coronary heart disease. Research result. Medicine and pharmacy. 2016. Vol.2. №.3. Pp.3-9.

11. Lopatin A.S. Topical lysates: practices in otolaryngology. Doctor.2006. №.4. P. 7-8.

12. Lukinykh L.M. diseases of the mucous membranes of the mouth. Nizhny Novgorod, 2000. 367 p.

13. Nazarov P.G. Inflammation: local and systemic defense mechanisms of the mucous membranes. News otorinolaringol. Throat. 2009. №2 (26). Pp. 39-41.

14. Novikov O.O., Zhilyakova E.T., Tsimbalistov A.V., Trifonov B.V., Maljutina A.Yu., Pisarev, D.I. A New approach to the problem of prevention and treatment of periodontal disease. Research result. Medicine and pharmacy. 2016. Vol.2, №3. Pp.65-69.

15. Palchun V.T. In the fight for a healthy mouth. Pharmaceutical Bulletin. 2007. №39. P. 27-28.

16. Rabinovich I.M. Recurrent aphthous stomatitis. Clinic, diagnostics, treatment. Of clinical dentistry. 1998. №. 3. Pp. 26-28.

17. Rybakov A.I., Panchenko G.V. Diseases of the mucous membranes of the mouth. М.: Медицина. 2008. Pp. 2-4.

18. Collection of scientific articles "Health & education in the XXI century" RUDN, Moscow, 2010. Pp.35-47.

19. Semenova T.B., Gubanova E.I. Modern views on the clinic, characteristics, epidemiology and treatment of herpes simplex. Doctor. 1999. №2-3. Pp. 10-16.

20. Sepelev D. Statistical methods in the scientific medical research. M.: Medicine, 1968. Pp. 125-258.

21. Soldatov I.B. Manual of otorhinolaryngology. M.: Medicine. 2009. 288p.

22. Spitsyn V.I. The peculiarities of immunodeficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis. Russian stomatological journal. 2006. №. 4. Pp. 14-18.

23. Trezubov V.N., Shcherbakov A.S., Mishnev L.M. Prosthetic dentistry. SPb.: Foliant, 2002. Pp. 385-387.

24. Tsvetkova L.A., Arutyunov S.D., Petrova L.V., Perlamutrov Yu.N. Diseases of the mucous membranes of the mouth and lips. M.: Medpress-inform. 2005. P. 35-37.

25. Chemikosova T.S. On the prevention of exacerbations of recurrent aphthous stomatitis. Kazan Medical Journal. 2003. Vol. 84. №4. Pp. 267-269.

26. Shevrygin B.V. Diseases of the respiratory tract: prevention. The Department of Health. 2008. №415. Pp.13-15.

27. Shulman J.D., Beach M.M., Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults. Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Am Dent Assoc. 2004. № 135. Pp. 1279-1286.

28. Shulman J.D., Rivera-Hidalgo F., Beach M.M. Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. J Oral Pathol Med. 2005. T 34. Pp. 340-346.

29. Van Joost T., van Ulsen J., van Loon L.A. Contact allergy to denture materials in the burning mouth syndrome. Contact Dermatitis. 1988 №18. Pp. 97- 99.

30. Vigild M. Oral mucosal lesions among institutionalized elderly in Denmark. Community Dent Oral Epidemiol. 1987. №15. Pp.309-313.

31. Walter B., Frank R.M. Ultrastructural relationship of denture surfaces, plaque and oral mucosa in denture stomatitis. J Biol Buccale. 1985. № 13. Pp. 145-166.

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

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

Дорохова Наталья Николаевна
студентка 5 курса Медицинского института, специальности «Фармация»

Belousova Olga Viktorovna, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Economics

Belousov Yevgeny Aleksandrovich, PhD in Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Management and Economics

Dorokhova Natalia Nikolaevna, 5th-year Student, Medical Institute

УДК 615.322:612.397.1

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-1-56-62

Лозовицкий Д.А.

ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ *TARAXACUM OFFICINALE* WIGG

Алтайский государственный медицинский университет, проспект Ленина, 40, г. Барнаул, 656054, Россия,
E-mail: d.loz@inbox.ru

Аннотация

В работе приводятся результаты исследования фотосинтетических пигментов травы *Taraxacum officinale*, произрастающей в Алтайском крае. Определён выход липофильной фракции по фазам вегетации исследуемого сырья. Методом ТСХ и спектрофотометрии идентифицированы: β -каротин, лютеин, виолоксантин, неоксантин, тараксантин, хлорофилл а и хлорофилл б. Наиболее эффективной для качественного анализа каротиноидов методом ТСХ можно считать подвижную фазу ацетон-петролейный эфир (3:7). Предложенная в работе методика ТСХ может быть использована для включения в современную нормативную документацию на лекарственное растительное сырье одуванчика лекарственного. Экспериментально подобраны условия спектрофотометрической методики определения пигментов в траве *Taraxacum officinale*. Количественно по фазам вегетации определены сумма каротиноидов (в пересчете на виолоксантин) и хлорофилла. Для использования сырья в качестве источника каротиноидов наиболее оптимальным является сбор сырья в фазу бутонизации. Изучаемый вид лекарственного растительного сырья может найти дальнейшее применение при использовании в клинической практике лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: одуванчик лекарственный; *Taraxacum officinale*; трава; каротиноиды; каротин; ксантофилл; хлорофилл; липофильные вещества; тонкослойная хроматография; спектрофотометрия.

Lozovitsky D.A.

THE STUDY OF LIPOPHILIC SUBSTANCES OF *TARAXACUM OFFICINALE* WIGG HERB

Altai State Medicine University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656054, Russia. E-mail: d.loz@inbox.ru

Abstract

In our paper, we provide some results of the research of photosynthetic pigments of *Taraxacum officinale* herb which grows in Altai region. The yield of lipophilic fraction was determined in different vegetation phases of the studied raw-material. By the TLC and spectrophotometry the following compounds were identified: β -carotene, lutein, violaxanthin, neoxanthin, taraxanthin, chlorophyll a and chlorophyll b. For the TLC analysis, the mobile phase of acetone-petroleum ether (3:7) proved to be the most efficient. The TLC method proposed in the paper can be used for inclusion dandelion (*Taraxacum officinale*) into the modern normative documents on medicinal raw material.

The conditions of spectrophotometric method of pigments determination in *Taraxacum officinale* herb were experimentally chosen. The total amount of carotenoids and total amount of chlorophyll were determined for different vegetation phases of *Taraxacum officinale* herb. For using as a carotenoids source the most optimal vegetation phase for collection of raw material is the budding phase. The studied medicinal plant may find future application in clinical treatment of various diseases.

Keywords: dandelion; *Taraxacum officinale*; herb; carotenoids; carotene; xanthophyll; chlorophyll; lipophilic substances; thin layer chromatography; spectrophotometry.

Введение. Ключевым моментом фармацевтического производства в процессе переработки лекарственного растительного сырья является внедрение малоотходных технологий,

поэтому в настоящее время перспективным направлением является комплексная переработка сырья, основанием для которой служит его разноплановое химическое изучение.

Вещества липофильной природы (каротиноиды, хлорофилл) являясь важнейшими структурными элементами клеток, принимают активное участие в различных метаболических, регуляторных и обменных процессах, в связи с чем, несомненно, представляют интерес в плане фармакологической активности.

По данным литературных источников хлорофилл обладает широким спектром биологического действия, проявляет усиливающее действие на процессы кроветворения, антимикробную активность, оказывает тонизирующее действие, регулирует работу сердца, нервно-мышечного аппарата, дыхательного центра и др. [6].

Каротиноиды являясь предшественником витамина А обладают достаточно большим перечнем важных фармакологических свойств, таких как антиоксидантная, радиопротекторная, фотопротекторная, антиканцерогенная и иммуномодулирующая активности [2].

Таким образом, изучение липофильного комплекса является актуальной и перспективной задачей.

Объекты и методы исследования.

Объектом исследования служили образцы воздушно-сухой измельченной надземной части одуванчика лекарственного, заготовленные в Алтайском крае (2013-2016 гг.) в различные фазы вегетации: бутонизация, цветение, плодоношение.

Определение содержания суммы липофильных веществ проводили гравиметрическим методом, следующим образом – 5.0 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл с притёртой пробкой. С помощью пипетки заливали 25 мл ацетона. Далее проводили экстракцию, при периодическом перемешивании, в течение 1.5 ч. Экстракцию новыми порциями ацетона повторяли несколько раз – до обесцвечивания экстракта. Объединённые ацетоновые экстракты отфильтровывали через бумажный фильтр. Затем 10 мл экстракта помещали в предварительно взвешенную выпарительную чашку, упаривали на водяной бане и высушивали в сушильном шкафу при 100-105°C в течение 30 мин. Чашку охлаждали в эксикаторе и взвешивали. Содержание суммы липофильных веществ, в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле Ветрова [1]:

$$X = \frac{m_{л.ф.} \times 100 \times 100}{m_{н.} \times (100 - W)}, \text{ где}$$

$m_{л.ф.}$ – масса липофильной фракции, г;

$m_{н.}$ – навеска навески сырья, г;

W – влажность сырья, %

Качественный анализ составляющих липофильную фракцию веществ проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в соответствии с ОФС 1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография» ГФ XIII издания в следующих условиях: хроматографические пластинки марки «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» (Краснодар, РФ) размером 5×10 см с алюминиевой подложкой, элюент: I – гексан-бензол (29:1), II – ацетон-петролейный эфир (3:7) во избежание обесцвечивания хроматографических зон камеру затемняли черной бумагой, проявитель не использовали [7]. Хроматографирование проводили в нескольких повторностях.

Идентификацию веществ на хроматограммах осуществляли в видимом и УФ-свете (365 нм) по характерному цвету зон и величинам коэффициента подвижности (Rf), описанным в литературе [5].

С дубликатных хроматограмм каждое обнаруженное пятно каротиноидов и хлорофилла вырезали, измельчали и элюировали: каротин – хлороформом, ксантофиллы – спиртом этиловым.

Спектральные характеристики элюатов регистрировали на спектрофотометре СФ-2000 (РФ) в диапазоне длин волн 200-900 нм.

Определение содержания суммы каротиноидов и хлорофиллов проводили методом прямой спектрофотометрии. Около 2.0 г (точная навеска) сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, помещали в плоскодонную колбу со шлифом вместимостью 100 мл и экстрагировали 50 мл 70% этилового спирта в течение 30 мин. После охлаждения извлечение декантировали и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Остаток в колбе заливали 50 мл 70% спирта этилового и экстрагировали еще раз в течение 30 мин. Объединённые извлечения в мерной колбе доводили 70% этиловым спиртом до метки (раствор А). 4 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем 95% этиловым спиртом до метки (раствор Б). Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре СФ-2000 (РФ) в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 443±3 нм (каротиноиды в пересчете на виолоксантин) и 667±1 нм (хлорофиллы). Раствором сравнения служил 95% этиловый спирт. Содержание суммы каротиноидов и хлорофилла в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляли по формулам (1 и 2) соответственно [4]:

$$X = \frac{A \times 100}{m \times 4 \times (100 - W)}, \text{ где (1)}$$

$$X = \frac{A \times 25 \times 100 \times 100}{m \times 944,5 \times 4 \times (100 - W)}, \text{ где (2)}$$

A – оптическая плотность раствора Б в соответствующем максимуме поглощения;
m – масса сырья, г;
W – потеря в массе при высушивании сырья, %;
2500 – удельный показатель поглощения виолоксантина при 442±2 нм;
944.5 – удельный показатель поглощения хлорофилла при 663±5 нм.

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ XIII издания [2].

Результаты и их обсуждение. Полученные липофильные фракции представляли собой смолистые жидкости зелёно-коричневого цвета, с характерным запахом, нерастворимые в воде и спирте, растворимые в хлороформе, гексане, этилацетате.

Результаты определения выхода липофильной фракции по фазам вегетации представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения динамики накопления суммы липофильных соединений в траве *Taraxacum officinale*

Table 1

The results of the dynamics of the accumulation of the amount of lipophilic compounds in *Taraxacum officinale* herb

Фаза вегетации	Выход липофильных соединений*		
	X±Δx, %	S _x	ε, %
бутонизации	2.43±0.12	0.04	5.61
цветения	2.52±0.14	0.05	5.56
плодоношения	2.72±0.31	0.03	5.12

Примечание*: n=5, P=95%, t_p=2.78, в пересчёте на абсолютно-сухое сырье

Чтобы избежать окисления, предотвращения фотоизомеризации и деградации каротиноидов подготовка образцов для анализа проводилась при охлаждении льдом и в темноте.

При исследовании липофильной фракции методом ТСХ наличие каротиноидов определяли по характерным жёлто-оранжевым и жёлтым окраскам пятен.

Хлорофиллы на хроматограммах в видимом свете имели сине-зелёное окрашивание и розовую флуоресценцию в УФ-свете (рис. 1).

В виду того, что β-каротин имеет яркий жёлто-оранжевый цвет, обусловленный наличием в структуре его молекулы системы сопряжённых двойных связей, идентификацию на хроматограмме возможно проводить визуально, без применения каких-либо детектирующих реагентов. В отличие от хлорофиллов каротиноиды не поглощают красные лучи и не обладают способностью к флуоресценции, поэтому их зоны на хроматограммах приобретают только более тёмную, т.е. коричневую окраску.

Кроме зоны β-каротина, идентифицированной в системе I по величине R_f (0.37±0.01), обнаружены и другие хроматографические зоны каротиноидов с величинами коэффициентов подвижности 0.51±0.02 и 0.82±0.02, постепенно исчезающие под действием света.

При изучении извлечений, приготовленных с помощью ацетона (1) и гексана (2) с использованием подвижной фазы II идентифицировали: β-каротин (R_f 0.98±0.01, окраска в видимом свете жёлто-оранжевая), хлорофилл а (R_f 0.94±0.01), хлорофилл b (R_f 0.84±0.02) и неизвестный хлорофилл (R_f 0.16±0.01) с окрасками идентичными хлорофиллу а, но более светлых оттенков. Помимо этого в области значения R_f 0.80±0.02 проявлялось жёлтое пятно ксантофилла, более интенсивное в ацетоновом извлечении. Хроматографическое поведение, т.е. характер флуоресценции ещё трёх зон адсорбции и их коэффициенты подвижности (R_f 0.56±0.01; 0.49±0.02; 0.44±0.02) позволили также их отнести к группе ксантофиллов.

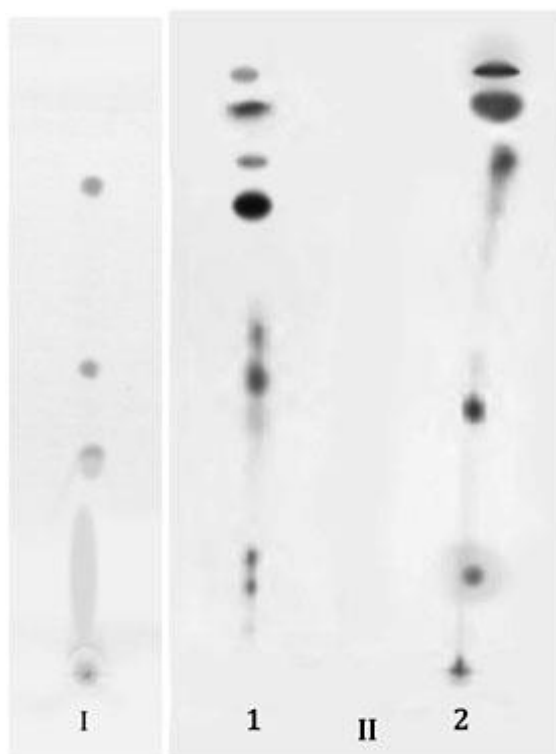


Рис. 1. ТСХ извлечений из травы *Taraxacum officinale* в системе:
I – гексан-бензол (29:1); II – ацетон-петролейный эфир (3:7)
Fig. 1. TLC of extracts from *Taraxacum officinale* herb in the system:
I – benzene-hexane (29: 1); II – acetone-petroleum ether (3: 7)

Дальнейшую идентификацию компонентов каротиноидного комплекса травы одуванчика лекарственного проводили по спектрам поглощения соответствующих элюатов.

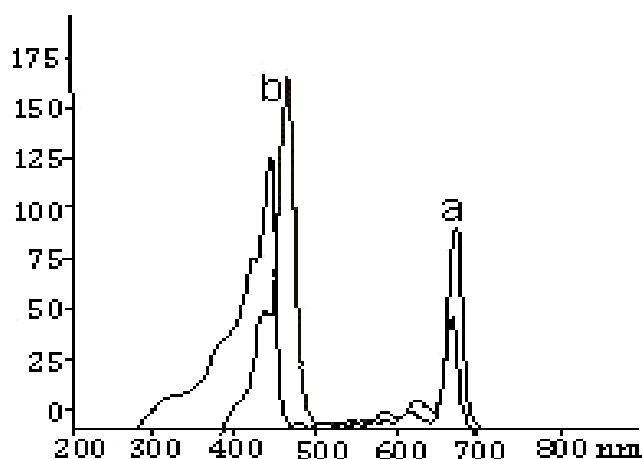
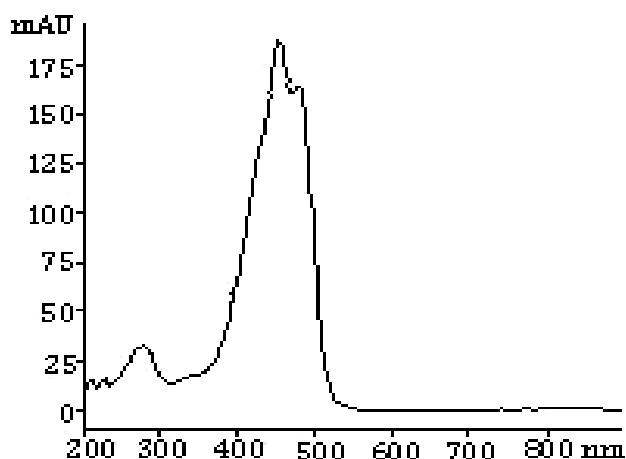
Спектры поглощения каротиноидов в большинстве случаев характеризуются наличием трёх максимумов поглощения или двух максимумов поглощения и плеча в интервале длин волн от 270 до 550 нм (рис. 2).

Идентификацию полученных электронных спектров проводили в соответствии с

литературными данными, результаты представлены в таблице 2.

Максимумы поглощения в диапазоне 413-422, 440-456, 472-482 нм соответствуют спектрам каротиноидов.

Важной особенностью спектра поглощения хлорофилла *a* и *b* служит наличие у них двух ярко выраженных максимумов: в красной при 660 и 640 нм и в сине-фиолетовой областях спектра – при 420 и 450 нм соответственно.



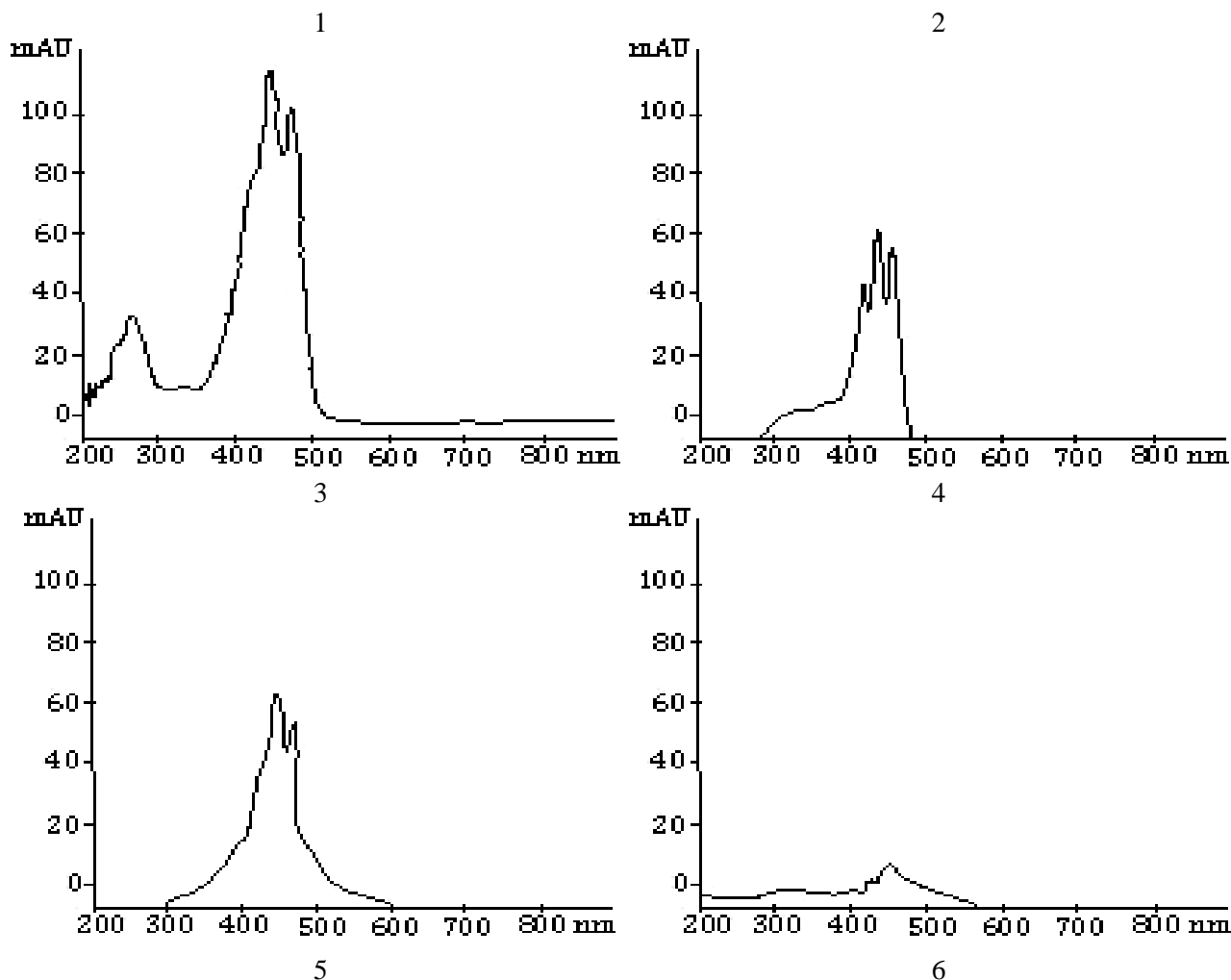


Рис. 2. УФ-спектр элюированных с хроматограмм пигментов травы *Taraxacum officinale*: 1 – β -каротин; 2 – хлорофилл; 3 – лютеин; 4 – виолоксантин; 5 – тараксантин; 6 – неоксантин

Fig. 2. Fig. 2. UV spectrum of the pigments eluted from the chromatogram of *Taraxacum officinale* herb: 1 – β -carotene; 2 – chlorophyll; 3 – lutein; 4 – violaxanthin; 5 – taraxanthin; 6 – neoxanthin

Таблица 2

Спектральная и хроматографическая характеристики пигментов травы *Taraxacum officinale*

Table 2

The spectral and chromatographic characteristics of pigments of *Taraxacum officinale* herb

Компонент	λ max, nm	Растворитель	Rf*
β -каротин	290, 440, 456, 482	хлороформ	0.98±0.01
лютеин	282, 422, 447, 474	спирт этиловый	0.80±0.02
виолоксантин	418, 443, 472	спирт этиловый	0.56±0.01
неоксантин	413, 422, 448	спирт этиловый	0.49±0.02
тараксантин	420, 443, 470	спирт этиловый	0.44±0.02
хлорофилл a	290, 413, 420, 660	спирт этиловый	0.94±0.01
хлорофилл b	405, 450, 640	спирт этиловый	0.84±0.02

Примечание: * подвижная система ацетон-петролейный эфир (3:7)

В результате количественной оценки площади хроматографических зон и значения оптической плотности предположили что основными каротиноидами в траве одуванчика

лекарственного являются: β -каротин, лютеин, виолоксантин и тараксантин (рис. 2).

Каротиноиды играют роль вспомогательных светособирающих пигментов, их спектры

поглощения характеризуются двумя полосами в фиолетово-синей и синей области от 400 до 500 нм, т.е. в той части солнечного спектра, где слабо поглощает хлорофилл. Учитывая данный факт, количественное содержание суммы каротиноидов и хлорофилла определяли по

модифицированной методике спектрофотометрическим методом (рис. 3), используя в качестве аналитических длину волны 443 ± 3 нм максимально соответствующую максимумам поглощения идентифицированных каротиноидов и 667 ± 1 нм для хлорофилла.

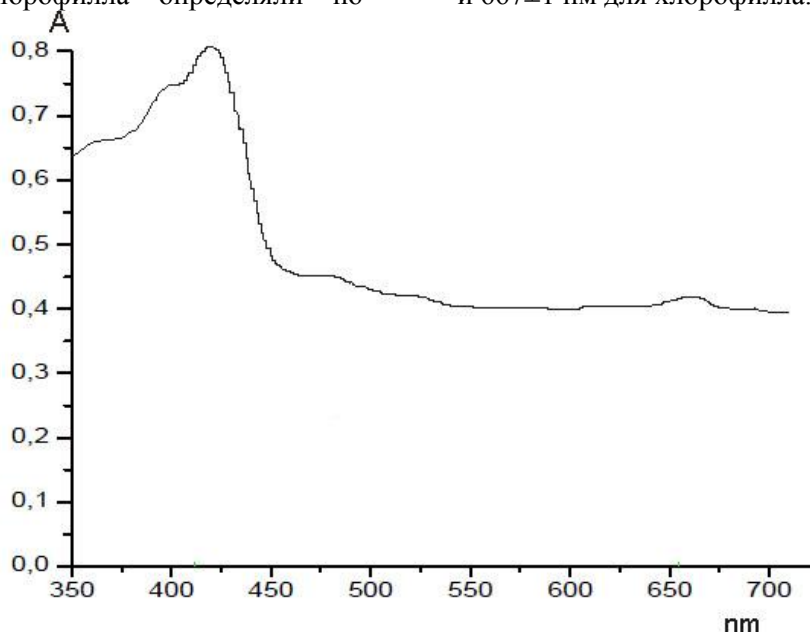


Рис. 3. Уф-спектр спиртового извлечения (фаза бутонизации) из травы *Taraxacum officinale*
Fig. 3. UV spectrum of an alcoholic extract (budding phase) of *Taraxacum officinale* herb

Результаты количественного определения представлены в таблицах 3 и 4.

Результаты определения динамики накопления суммы каротиноидов в траве *Taraxacum officinale*

Таблица 3

Table 3

The results of determination of the accumulation dynamics of total amount of carotenoids of *Taraxacum officinale* herb

Фаза вегетации	Содержание, мг%*		
	$X \pm \Delta x$, мг%	S_x	ϵ , %
бутонизации	89.17 ± 1.94	0.70	2.17
цветения	65.20 ± 1.97	0.71	3.01
плодоношения	52.07 ± 1.55	0.56	2.97

Примечание*: $n=5$, $P=95\%$, $t_p=2.78$, в пересчете на абсолютно-сухое сырье

Как видно из таблицы 3, наибольшим содержанием суммы каротиноидов в пересчете на виолоксантин характеризуется фаза бутонизации

(89.17 мг%), за ней следует фаза цветения (65.20%). Наименьшее же содержание показывает фаза плодоношения (52.07%).

Таблица 4

Результаты определения динамики накопления хлорофиллов в траве *Taraxacum officinale*

Table 4

The results of determination of the accumulation dynamics of chlorophyll in the herb of *Taraxacum officinale*

Фаза вегетации	Содержание, % *		
	$X \pm \Delta x$, %	S_x	ϵ , %
бутонизации	0.18 ± 0.0034	0.0012	1.87
цветения	0.11 ± 0.0051	0.0018	4.5
плодоношения	0.09 ± 0.0038	0.0014	4.25

Примечание*: $n=5$, $P=95\%$, $t_p=2.78$, в пересчете на абсолютно-сухое сырье

Согласно данным таблицы 4, самое высокое содержание хлорофилла наблюдается в фазу бутонизации (0.18%), ей значительно уступают фазы цветения (0.11%) и плодоношения (0.09%).

Таким образом, несмотря на то, что общий выход липофильных веществ в фазах цветения и плодоношения, по сравнению с фазой бутонизацией больше, наибольшее накопление каротиноидов и хлорофилла наблюдается именно в фазу бутонизации. По-видимому, это связано с перераспределением других соединений составляющих липофильный комплекс.

Выводы. Методом ТСХ и спектрофотометрии в траве *Taraxacum officinale* идентифицированы фотосинтетические пигменты: β-каротин, лютеин, виолоксантин, неоксантин, тараксантин, хлорофилл а и хлорофилл b.

Предложенная в работе методика ТСХ может быть использована для включения в современную нормативную документацию на лекарственное растительное сырье одуванчика лекарственного.

Количественно определены сумма каротиноидов (в пересчете на виолоксантин) и хлорофилла.

Для использования сырья в качестве источника каротиноидов наиболее оптимальным является сбор сырья в фазу бутонизации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что трава *Taraxacum officinale* является перспективным источником биологически активных веществ антиоксидантной направленности. Изучаемый вид лекарственного растительного сырья может найти дальнейшее применение при использовании в клинической практике лечения заболеваний, сопровождающихся явлениями гипоксии и метаболическими нарушениями.

Список литературы

1. Ветров П.П., Гарная С.В., Долгоненко Л.Г. Определение содержания липофильных веществ и суммы каротиноидов в растительном сырье // Химико-фармацевтический журнал. 1989. №3. С 320-325.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М., 2015. Т. 1.
3. Курегян А.Г., Печинский С.В., Зилфикаров И.Н. Способы получения каротиноидов, лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище на их основе. Разработка и регистрация лекарственных средств 2014. URL: <http://pharmjournal.ru/articles/stati/sposobyi-polucheniya-karotinoidov-lekarstvennyix-preparatov-i-biologicheskii-aktivnyix-dobavok-k-pishhe-na-ix-osnove-6-fevral-2014>. (дата обращения 20.01.2017г.).

4. Тринева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*Urtica Dioica* L.) // Химия растительного сырья. 2015. №3. С. 105-110.

5. Тринева О.В., Воропаева С.В., Сливкин А.И. Выбор оптимальной системы для определения пигментов листьев крапивы двудомной методом ТСХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2013. 13(2). С. 213-219.

6. Федосеева Л.М., Малолеткина Т.С. Изучение и сравнительная оценка липофильных веществ зеленых, красных и черных листьев бадана толстолистного, произрастающего на Алтае // Химия растительного сырья. 1999. №2. С. 113-117.

7. Чечета О.В., Сафонова Е.Ф., Сливкин А.И. Методика определения каротиноидов методом хроматографии в тонком слое сорбента // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. 8 (2). С. 320–326.

References

1. Vetrov P.P., Garnaya S.V., Dolgonenko L.G. Determination of total amount of carotenoids and lipophilic substances content in herbal raw-material. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1989. 3. Pp. 320-325.
2. The state pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. 2015. M., volume 1.
3. Kuregyan A.G., Pechinskiy S.V., Zilfikarov I.N. Methods of obtaining carotenoids, medicines and food additives on the basis of their drug development and registration. 2014. URL: <http://pharmjournal.ru/articles/stati/sposobyi-polucheniya-karotinoidov-lekarstvennyix-preparatov-i-biologicheskii-aktivnyix-dobavok-k-pishhe-na-ix-osnove-6-fevral-2014> (date of access: January 20, 2017).
4. Trineeva O.V., Slivkin A.I., Safonova E.F. Determination of hydroxycinnamic acids, carotenoids and chlorophyll in the leaves of nettle (*Urtica Dioica* L.). *Chemistry of plant raw material*. 2015. 3. Pp. 105-110. (in Russian)
5. Trineeva O.V., Voropaeva S.V., Slivkin A.I. Selection of the optimum system for the determination of pigments of leaves of *Urtica Dioica* by the TLC method. *Sorption and chromatographic processes*. 2013. 13(2). Pp. 213-219.
6. Fedoseeva L.M., Maloletkina T.S. The research and comparative evaluation of lipophilic substances of green, red and black leaves of *bergenia crassifolia* which grows in Altai. *Chemistry of plant raw material*. 1999. 2. Pp. 113-117.
7. Checheta O.V., Safonova E.F., Slivkin A.I. Technique of carotenoids determination by the method of thin-layer chromatography. *Sorption and chromatographic processes*. 2008. 8 (2). Pp. 320-326.

Лозовицкий Дмитрий Александрович, аспирант кафедры фармацевтической химии.

Lozovitsky Dmitry Alexandrovich, Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry