

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 3 2019

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балыкова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авенирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартынов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

УДК 613.84
ББК С543.172-425

Е.С. АНТОНОВА, Н.Б. ОРЛОВА, С.И. ПАВЛОВА

КУРЕНИЕ В СТУДЕНЧЕСКОЙ СРЕДЕ И ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Ключевые слова: табакокурение, никотиновая зависимость, студенты, медицинский факультет, лекарственные препараты.

Исследованы частота курения табака и отношение к нему среди студентов третьего курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ЧГУ имени И.Н. Ульянова. Основным методом исследования явилось анонимное анкетирование, в котором приняли участие 235 студентов, из них 62,5% представители женского пола, 37,5% – мужского, средний возраст – $20 \pm 1,0$. Для оценки степени никотиновой зависимости проведен тест Фагерстрема. У 45% опрошенных студентов была выявлена высокая и средняя степень зависимости. Также анкетирование включало вопросы, позволявшее выявить уровень осведомленности студентов о лекарственных препаратах для лечения никотиновой зависимости. 156 студентов (66%) назвали какой-либо из лекарственных препаратов для лечения никотиновой зависимости, среди них 122 опрошенных (51,9%) назвали препараты, содержащие никотин, 75 (31,9%) – содержащие цитизин, один студент отметил препарат варениклин. Последний является единственным в настоящий момент лекарственным средством, доказавшим свою эффективность.

Табакокурение – одна из наиболее значимых проблем здравоохранения, обусловленная широкой распространенностью, в том числе среди людей молодого возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно треть населения мира (около 1,1 млрд) преимущественно в возрасте 15 лет и старше являются курильщиками [3]. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что табакокурение вносит большой вклад в преждевременную смертность населения от инфаркта миокарда, инсульта, рака легкого и других злокачественных новообразований [2]. Ежегодно в мире 5 млн человек умирают от болезней, связанных с курением [2]. Чувашская Республика теряет свыше 2,6 тыс. человеческих жизней в год из-за болезней от этой причины. В 2018 г. смертность от болезней системы кровообращения составила 491,3, в том числе от острого инфаркта миокарда – 37,4, от инсульта – 97,5. А количество смертей от онкологических заболеваний, в том числе от злокачественных, на 2018 г. составило 1904, из них от онкологических заболеваний легкого – 366 [1].

Согласно Глобальному опросу взрослого населения о потреблении табака (опрос GATS) в Российской Федерации за 2016 г., 30,5% (36,4 млн человек) населения оказались активными курильщиками табака [5]. Этот показатель снизился: в 2009 г. он составлял 39,4%. Данный прогресс можно объяснить предпринимаемыми мерами борьбы с курением, в том числе принятым в Российской Федерации в 2013 г. Федеральным законом № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»¹.

¹ Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака: Фед. закон от 23.02.2013 г. № 15-ФЗ [Электронный ресурс]. Доступ из справ.-прав. системы КонсультантПлюс.

По результатам опроса, который проводился исследовательским центром портала Superjob в 2016 г., процент курильщиков снизился практически наполовину и составил 17 (25 млн человек) [6].

Особого внимания заслуживает распространенность курения среди врачей и студентов медицинского факультета, поскольку они являются своеобразным примером здорового образа жизни для населения в целом.

В Чувашской Республике проводятся профилактические мероприятия, направленные на борьбу с табакокурением. Так, ежегодно в рамках Всемирного дня без табака прошла акция, направленная на уменьшение количества курящих людей. Волонтеры-медики совместно с БУ «Центр профилактики, лечебной физкультуры и спортивной медицины» проводили анкетирование населения, рассказывали о вреде курения. Кроме того, каждый желающий мог узнать процент углекислого газа в своем организме.

Цель исследования – изучить распространенность курения среди студентов, обучающихся на III курсе медицинского факультета специальности «Лечебное дело» Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (далее – ЧГУ им. И.Н.Ульянова), и их осведомленность о лекарственных препаратах для лечения никотиновой зависимости.

Материалы и методы исследования. Было проведено сплошное письменное анонимное анкетирование 235 студентов III курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» ЧГУ им. И.Н.Ульянова. Критерием отбора явилось добровольное согласие ответить на предлагаемые вопросы. Средний возраст опрошенных составил $20 \pm 1,0$ (минимальный возраст студента – 19 лет, максимальный – 25). Из 235 опрошенных 62,5% представители женского пола и 37,5% – мужского.

Основной перечень вопросов (в количестве 30), включенных в анкету, был заимствован из исследований по данной тематике и адаптирован под задачи настоящего исследования [3, 8]. Дополнительно изучена степень табачной зависимости 23 курящих студентов ЧГУ им. И.Н. Ульянова с помощью опросника, разработанного К. Фагерстремом [4] (табл. 1).

Таблица 1

Тест Фагерстрема для оценки степени никотиновой зависимости

Вопрос	Ответ	Баллы
1. Как скоро, после того как Вы проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 минут	3
	В течение 6-30 мин	2
	В течение 21-60 мин	1
	После 60 мин	0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 и больше	3
5. Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, чем в течение остального дня?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

Степень никотиновой зависимости оценивалась по сумме баллов: 0–3 – низкий уровень зависимости; 4–5 – средний уровень зависимости; 6–10 баллов – высокий уровень зависимости.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно полученным данным, курящими являются 24 студента обоего пола из 235 принявших участие в исследовании, среди них 17 человек – представители Российской Федерации, 5 – из Таджикистана, 2 – из Туркменистана. Анализ частоты курения в зависимости от пола показал, что девушки составляют четверть курящих студентов.

Дальнейшее анкетирование показало, что опыт курения табака имеет значительно большее число девушек и юношей – 46% опрошенных студентов когда-то курили. После уточнения анамнеза курения (длительность, интенсивность, попытки бросить курить, их результат) нами были выделены четыре подгруппы: курящие на момент исследования, никогда не курившие, курившие ранее либо пробовавшие курить, но бросившие.

Анализ анкетирования показал, что 53% опрошенных не курит и курить не собирается, что не противоречит данным других исследователей, доступных в научной литературе. В России распространенность курения у студентов в среднем составляет 30–50% [3].

Среди всех опрошенных студентов-медиков 95% обучающихся знают и понимают, что курение – вредная для здоровья привычка, которая является одной из основных причин преждевременной смертности населения. Однако около 5% опрошенных студентов не считают курение пагубной привычкой. Такое отношение медицинских работников в будущем не позволит им вести активную профилактическую работу по снижению табакокурения среди населения.

Для половины опрошенных студентов причиной начала курения являлось наличие в их близком окружении курящих людей. Следует отметить, что из 23 студентов, имеющих данную привычку, у 15 курят в семье. Исходя из этих данных, можно предположить, что в большинстве курящих семей не проводят профилактические беседы о вреде табакокурения. Четверть опрошенных курящих студентов впервые попробовать сигарету побудило любопытство.

Из 235 студентов III курса медицинского факультета 178 (75,7%) будут воспитывать негативное отношение к курению у своих детей. В это число вошло лишь 2 курящих студента. Этот факт вызывает особую тревогу, ведь мы ответственны за будущее поколение и за будущее страны.

Согласно результатам опроса, больше половины (68%) курящих студентов не начали бы курить сейчас и сожалеют о том, что начали курить, 65% осознают, что курение причиняет вред их здоровью.

Лишь 5 курящих студентов не задумывались о прекращении курения, но остальные опрошенные, несмотря на желание бросить, продолжают.

Анализ мотиваций продолжения курения среди опрошенных студентов свидетельствует о том, что четверть из них используют сигарету для поддержания своего рабочего состояния, некоторым доставляет удовольствие держать ее в руках или же смотреть на сигаретный дым. Но большинство курящих студентов III курса не задумываются о причинах курения и продолжают эту пагубную привычку «автоматически».

Для определения степени никотиновой зависимости мы предложили студентам также пройти тест Фагерстрема, который позволил сопоставить степень зависимости и тяжесть абстинентного синдрома. Согласно результатам теста у 2 выявилась высокая степень и у 8 средняя степень никотиновой за-

висимости. Такие показатели свидетельствуют о высоком риске развития патологий со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. С данными студентами необходимо проводить индивидуальную работу для сохранения качества и продолжительности жизни.

В анкету был введен пул вопросов, касавшихся осведомленности студентов о фармакологии лекарственных препаратов для лечения никотиновой зависимости.

После изучения дисциплины «Фармакология» 156 студентов (66%) медицинского факультета назвали какой-либо из лекарственных препаратов для лечения никотиновой зависимости. Среди них 122 опрошенных (51,9%) назвали «Никоретте» (международное непатентованное наименование – никотин). Препараты, содержащие никотин, выпускаются в различных лекарственных формах – таблетки подъязычные, спрей дозированный для слизистой полости рта, жевательные резинки, трансдермальные терапевтические системы. Заместительная терапия никотином, используемая для отвыкания от никотиновой зависимости, снижает выраженность синдрома отмены и потребность в количестве выкуриваемых сигарет. Это происходит за счет стимуляции Н-холинорецепторов вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и каротидных клубочков, оказывая влияние на нервную и сердечно-сосудистую системы,

75 студентов (31,9%) назвали препарат «Табекс» (международное непатентованное наименование – цитизин), выпускаемый в таблетках. Цитизин подобно никотину стимулирует Н-холинорецепторы, но, несмотря на схожий механизм действия, цитизин имеет значительно меньшую токсичность и больший терапевтический индекс.

Лишь 1 человек (0,004%) отметил в ответах препарат «Чампикс» (международное непатентованное наименование – варениклин), являющийся частичным агонистом $\alpha 4\beta 2$ Н-холинорецепторов. Варениклин имеет степень активации Н-холинорецепторов ниже, чем у никотина, но при этом сродство выше. Благодаря частичной агонистической активности варениклин снижает как активацию Н-холинорецепторов, так и соединение никотина с рецепторами. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что зависимость к препарату варениклин не развивается. Это связывают с тем, что варениклин на 40–60% меньше по сравнению с никотином стимулирует выделение дофамина в ЦНС. По-видимому, это снижает возможность получения удовольствия, а также риск развития абстинентного синдрома, что приводит к уменьшению степени никотиновой зависимости. Варениклин в настоящее время является единственным зарегистрированным в России препаратом для лечения никотиновой зависимости с доказанной эффективностью. На этом основании варениклин, как препарат для отказа от курения, включен в национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, российские клинические рекомендации «Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика», национальные рекомендации: «Кардиоваскулярная профилактика», стандарт первичной медико-санитарной помощи при обострении ХОЛБЛ и хроническом бронхите.

Выводы. 1. Студенты III курса медицинского факультета специальности «Лечебное дело» показали низкую степень распространенности курения – 10%, что демонстрирует осознание студентами необходимости придерживаться основам здорового образа жизни и важности профилактической ин-

формационно-образовательной деятельности, проводимых волонтерами-медиками нашего университета.

2. 60% студентов считают себя никотинзависимыми, а по результатам теста Фагерстрема у 45% была выявлена высокая и средняя степень зависимости. Данной группе студентов рекомендуется индивидуальная работа для сохранения качества и продолжительности жизни.

Литература

1. Викторов В.Н. О деятельности Министерства здравоохранения Чувашской Республики за 2018 год. [Электронный ресурс]. URL: <http://medicin.cap.ru/UserContent/medicin/file/07739c4a-6f1e-410b-b66f-db060e10cf28/otchet-mz-chr-2018.pdf> (дата обращения: 23.04.2019).

2. Дюбокова Т.П. Формирование мотиваций отказа от курения табака у студентов классического университета // Здоровье и окружающая среда. 2012. № 21. С. 56–66

3. Дюбокова Т.П., Альшеевская С.В. Частота курения табака среди студенческой молодежи и мотивации продолжения курения в период обучения в вузе // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2009. Т. 59, № 2. С. 50–56.

4. Оконенко Т.И., Петрова О.С., Кузнецова К.А. Оценка степени никотиновой зависимости студентов фармацевтического профиля Великого Новгорода // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 1. С. 146.

5. Опрос GATS. Российская Федерация // Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: краткий обзор, 2016 г. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosmin-zdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/485/original/GATS-краткий_отчет-рус.pdf?1511269867 (дата обращения: 2017).

6. Россияне сократили перекуры [Электронный ресурс]. URL: <http://hrdocs.ru/novosti/rossiyane-rezhe-kuryat> (дата обращения: 08.07.2016).

7. Фархутдинова Э.Т. Психологические мотивы и физиологические последствия курения студентов вуза // Контроль над табаком и общественное здоровье в Восточной Европе. 2011. Т. 1, № 1. С. 47–48.

АНТОНОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА – студентка IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lanaantonova17@gmail.com).

ОРЛОВА НАТАЛЬЯ БОРИСОВНА – студентка IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (orlova0767@mail.ru).

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pharmamail@yandex.ru).

E. ANTONOVA, N. ORLOVA, S. PAVLOVA SMOKING AMONG STUDENTS AND MEDICAL STUDENTS' AWARENESS OF DRUGS TO TREAT NICOTINE ADDICTION

Keywords: Smoking, nicotine addiction, students, medical faculty, drugs.

The frequency of tobacco smoking and attitude to it among third-year students of the medical faculty majoring in "General Medicine" of Ulianov Chuvash State University are investigated. The main method of research was an anonymous survey, in which 235 students took part, 62,5% of them are female, 37,5% – male, their average age was 20±1,0. To assess the degree of nicotine dependence, Fagerstrom test was conducted. 45% of the surveyed students were revealed to have a high and medium degree of dependence. The survey also included questions that allowed to identify the level of students' awareness about drugs to treat nicotine addiction. 156 students (66%) named some of the drugs to treat nicotine addiction, among them 122 respondents (51.9%) named drugs containing nicotine, 75 (31,9%) – those containing cytisine, one student noted the drug varenicline. The latter is the only drug currently proven to be effective.

References

1. Viktorov V.N. O deyatel'nosti Ministerstva zdravookhraneniya Chuvashskoi Respubliki za 2018 god [On the activities of the Ministry of Health of the Chuvash Republic in 2018]. Available at:

<http://medicin.cap.ru/UserContent/medicin/file/07739c4a-6f1e-410b-b66f-db060e10cf28/otchet-mz-chr-2018.pdf> (Accessed 23 April 2019).

2. Dyubkova T.P. *Formirovaniye motivatsiy otказа ot kureniya tabaka u studentov klassicheskogo universiteta*. [Formation of motivations for quitting tobacco smoking among students of a classical university]. *Zdorovye i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment], 2012, no. 21, pp. 56–66.

3. Dyubkova T.P., Alshevskaya S.V. *Chastota kureniya tabaka sredi studencheskoy molodezhi i motivatsii prodolzheniya kureniya v period obucheniya v vuze* [The frequency of tobacco smoking among students and the motivation to continue smoking during the period of study at the university]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya* [Questions of organization and informatization of health care], 2009, no. 2(59), pp. 50–56.

4. Okonenko T.I., Petrova O.S., Kuznecova K.A. *Ocenka stepeni nikotinovoy zavisimosti studentov farmacevticheskogo profilja Velikogo Novgoroda* [Assesment of the degree of nicotine dependence in pharmaceutical profile students in Veliky Novgorod]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2014, no. 1, p. 146.

5. Opros GATS. Rossiiskaya Federatsiya [GATS Poll. Russian Federation]. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/036/485/original/GATS-краткий_отчет-пыс.pdf?1511269867 (Accessed 2017).

6. *Rossiyanе sokratili perekury*. [Russians have reduced smoke breaks]. Available at: <http://hrdocs.ru/polzovatel'skoe-soglasenie.html> (Accessed 2016).

7. Farkhutdinova E.T. *Psikhologicheskiye motivy i fiziologicheskiye posledstviya kureniya studentov vuza* [Psychological motives and physiological consequences of smoking of high school students]. *Kontrol nad tabakom i obshchestvennoye zdorovye v Vostochnoy Evrope* [Tobacco Control and Public Health in Eastern Europe], 2011, vol. 1, no. 1, pp. 47–48.

ANTONOVA ELENA – 4th Course Student, Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, lennaantonova17@gmail.com).

ORLOVA NATALIA – 4th Course Student, Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, orlova0767@mail.ru

PAVLOVA SVETLANA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, pharmamail@yandex.ru).

УДК 616.33-006.6-89
ББК Р569.433.2

В.Е. ВОЛКОВ, С.В. ВОЛКОВ

К ВОПРОСУ О ПОКАЗАНИЯХ И ВЫБОРЕ МЕТОДА ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Ключевые слова: рак желудка IV стадии, паллиативные операции, показания к гастрэктомии, масса тела, качество жизни пациентов.

Приведены результаты выполненных различных по объему паллиативных операций у 65 больных раком желудка IV стадии. Показаниями для выполнения паллиативной операции являлись массивные желудочные кровотечения или обтурация различных отделов желудка. Сроки жизни этой категории больных в большинстве случаев ограничиваются несколькими месяцами, реже – 1-2 годами. Выполнение гастростомии должно быть предельно ограничено и одновременно расширены показания к тотальной гастрэктомии, позволяющей устранить причину обтурации и кровотечения из опухоли желудка. При выполнении гастрэктомии формирование пищеводно-кишечного анастомоза может выполняться с помощью сшивающего аппарата (СПТУ, ЕЕА). Больные, перенесшие различные по объему оперативные вмешательства, нуждаются в улучшении качества их жизни, что достигается благодаря избавлению больного от боли, созданию возможности принимать пищу, улучшению обменных процессов, предупреждению быстрой потери массы тела за счет периодических внутривенных инфузий коллоидных и кристаллоидных растворов (в том числе свежзамороженной плазмы), сохранению психического статуса. Улучшение качества жизни большого контингента обреченных больных, перенесших различные по объему паллиативные оперативные вмешательства, следует считать важнейшей задачей практического здравоохранения.

Хирургическое лечение рака желудка неизбежно сталкивается с проблемой лечебной помощи тем больным, у которых опухоль оказывается нерезектабельной, позволяющей выполнять лишь паллиативное оперативное вмешательство. Вопрос о целесообразности выполнения различных по объему паллиативных операций является до настоящего времени нерешенным, а порой даже спорным, что подтверждается отсутствием конкретных показаний к выполнению того или иного вмешательства в конкретной ситуации [3, 4, 6]. По данным Е. Kotan с соавт. [5], частота паллиативных операций при раке желудка стадий IIIA, IIIB, IV стадии составляет среднем 42,6%, а непосредственно IV стадии – 14,4%. Эти данные подтверждают весьма высокий процент выполненных паллиативных операций при раке желудка.

Цель работы – уточнить показания к выполнению паллиативных операций у больных раком желудка IV стадии и дать клиническое обоснование выбора того или иного метода оперативного вмешательства.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 65 больных раком желудка, которым были проведены паллиативные операции. Больные были в возрасте от 35 до 78 лет. Мужчин было 47, женщин – 18. Выполнялись различные по объему операции: гастростомия, гастроэнтеростомия, резекция желудка и др. Наряду с общеклиническими, клиническими и лабораторными исследованиями у больных до и после операции определяли массу тела с учетом изменения индекса Брока. Оценку качества жизни больных проводили по методике SF-36 Health Status Survey.

Результаты исследования и их обсуждение. Из 65 анализируемых нами больных объем оперативных вмешательств был следующий: гастростомия, еюностомия, формирование гастроэнтероанастомоза, резекция желудка по Бильрот-II, гастрэктомия, эзофагогастрэктомия, формирование эзофаго-еюноанастомоза (таблица).

Характер паллиативных операций у больных раком желудка

Операция	Количество	
	операций	умерших
Гастростомия	9	1
Еюностомия	9	-
Гастроэнтеростомия	21	1
Эзофагоеюноанастомоз	2	-
Резекция желудка	10	2
Гастрэктомия	14	2
Всего	65	6

Как видно из таблицы, из 65 паллиативных операций гастростомия была выполнена у 9 больных, из которых в раннем послеоперационном периоде умер 1 пациент. Все гастростомии были выполнены по способу Витцеля, как наиболее простому в техническом исполнении. Гастростомия позволяет лишь в некоторой степени поднять моральное состояние больного. Отрицательные стороны гастростомии в той или иной степени присущи еюностомии. Каждую из этих операций можно назвать «операцией отчаяния», или операцией «милосердия». Еюностомия была выполнена по методу Майдля у всех 9 больных с неоперабельным раком кардиального отдела желудка.

При неоперабельном раке дистального отдела желудка, осложненного обтурацией пилороантральной зоны, широкое распространение в клинической практике получила операция с формированием обходного анастомоза, в частности, гастроэнтеростомия. Если при лечении язвенной болезни гастроэнтеростомия до известной степени почти полностью утратила свою практическую значимость, то при раке желудка она применяется до настоящего времени.

Гастроэнтероанастомоз при раке желудка приносит в большинстве случаев облегчение больному, устраняя застой в полости желудка при обтурации привратниковой зоны и нормализуя моторно-эвакуаторную функцию этого органа. Следствием этого являются прекращение у больного мучительной рвоты, улучшение общего состояния, возможность приема пищи, некоторая временная стабилизация массы тела и улучшение психологического статуса.

В анализируемой нами группе паллиативных операций гастроэнтеростомия была произведена у 21 больного, из которых в раннем послеоперационном периоде умер один пациент. У всех больных гастроэнтеростомия выполнялась в двух вариантах – передней и задней. Более простым вариантом является формирование заднего гастроэнтероанастомоза, не требующего формирования межкишечного, брауновского, анастомоза. Весьма трудно определить влияние гастроэнтеростомии на состояние больного. Желание выздороветь, вера в абсолютную «радикальность» операции часто заставляют больного и его родственников несколько переоценивать истинный результат операции. Некоторые пациенты оценивают свое состояние как «хорошее» или «нормальное» даже за несколько недель, а иногда и дней до смерти. Побочные явления, как правило, связаны с нормализацией пассажа пищи, нарушение которого до операции больной рассматривал как основной симптом заболевания. Поскольку такая оценка встречается не так уж редко, главный фактор оценки операции – выживаемость – при выполненной паллиативной операции обычно рассматривается как менее значимый, чем общее самочувствие и психологический статус пациента, не испытывающего ежедневные тя-

гостные симптомы обтурационной непроходимости пилороантрального отдела желудка. В связи с этим суждения о целесообразности выполнения паллиативных операций не всегда основываются на каких-то объективных критериях, а поэтому преимущества лечения этой категории больных часто представляются только кажущимися. Отсюда благодарность или неудовлетворенность больных от отношения к операции и всему, что с ней связано, а также от ожидания сугубо индивидуальных результатов [1].

Как показывает клиническая практика, попытки излечить больного раком желудка часто оказываются бесплодными. Удаление самой опухоли желудка во что бы то ни стало обычно связано с риском развития тяжелых и опасных послеоперационных осложнений и, таким образом, уменьшением шансов не только на удовлетворительное существование, но и на жизнь. Положение существенно меняется, когда приходится иметь дело с полной или почти полной непроходимостью пилороантрального отдела вследствие раковой опухоли. В данной ситуации любой риск операции становится оправданным. Хирург должен учитывать перед выполнением и во время операции возможности больного и мысленно представить предполагаемый лечебный эффект оперативного пособия. При этом часто весьма важны врачебный опыт хирурга, его мастерство как оператора, хотя последнее нередко отступает на задний план из-за невозможности выполнения радикального вмешательства.

При раке проксимального отдела желудка хирургу приходится иногда выполнять операцию формирования обходного анастомоза между пищеводом и тощей кишкой (эзофагоэюностомия), несмотря на ее технические трудности. При данной операции используется как внутригрудной (внутриплевральный), так и чрезбрюшинный доступ в сочетании с медиастинотомией по А.Г. Савиных. На подобные операции возлагались большие надежды: доказывались их «несомненные» преимущества перед классической гастростомией как в моральном отношении для больного, так и в смысле непосредственных и отдаленных результатов. Последующие клинические наблюдения подтвердили техническую сложность выполнения такого варианта операции, дающего высокую летальность и небольшое удлинение сроков продолжительности жизни перенесших операцию. И все же эти операции могут выполняться по строгим показаниям, когда у больного имеются тягостные симптомы дисфагии при наличии технически неудалимой опухоли кардиального отдела желудка. Формирование такого обходного анастомоза создает у большинства оперированных больных уверенность «выздоровления».

Техника формирования обходных анастомозов в большинстве случаев является сложной, особенно при больших опухолях проксимального отдела желудка и распространении опухоли на абдоминальный отдел пищевода. При таких обстоятельствах нередко технические возможности хирурга не могут быть реализованы при всем его желании и приходится отступать. Дно желудка в этих условиях занято опухолью, и его использовать для соустья невозможно, а тонкая кишка при перекидывании через массив опухоли, даже при дополнительной мобилизации рассечением сосудистых аркад тощей кишки, натягивается, что заставляет отказаться от формирования эзофагоэюностомии. В данной ситуации слишком велика вероятность возникновения несостоятельности швов соустья с последующим развитием гнойного перитонита и других осложнений. Эзофагоэюностомия формируется по общеизвестным принципам. Взятая для анастомоза петля тощей кишки должна сво-

бодно протягиваться до необходимого уровня на пищеводе, и только после этого формируется анастомоз по типу «бок в бок», а затем формируется межкишечное соустье. Длина приводящей петли должна быть не менее 30 см. Если кишка не подтягивается до нужного уровня, выгоднее сформировать пищеводно-кишечное соустье по способу Ру (У-анастомоз). При этом дистальный конец пересеченной петли зашивают двухрядным швом наглухо и после этого формируют пищеводно-кишечное соустье по типу «бок в бок».

Следует учитывать, что у многих больных вскоре после формирования обходного эзофагоэнтероанастомоза появляются жалобы на продолжающееся чувство переполнения желудка, периодически появляющаяся отрыжка тухлым. Несмотря на воссоздание проходимости из пищевода в кишечник, явления застоя и брожения в желудке гастроэнтеростомия не всегда устраняет. К сожалению, эти симптомы с течением времени не проходят, часто даже усиливаются, больной начинает беспокоиться, теряя веру в эффективность оперативного вмешательства, и начинает подозревать обман со всеми вытекающими отсюда последствиями, что приводит к нарушению доверительного контакта между больным и врачом.

С учетом этих моментов нами у ряда больных выполнялись тотальные гастрэктомии с использованием для сокращения сроков операции сшивающего аппарата СПТУ, позволяющего быстро сформировать пищеводно-кишечное соустье танталовыми скрепками в виде однорядного циркулярного шва, после чего накладывали ручным способом второй ряд П-образными швами. Операция завершается формированием межкишечного соустья и широким дренированием брюшной полости. Хотя такая операция более длительна по времени, чем обычная гастроэнтеростомия, она избавляет больного от кровотечения, перфорации раковой опухоли, полностью восстанавливает проходимость для пищи через пищеводно-кишечный комплекс и устраняет клинические симптомы застоя и брожения [2]. Нами выполнены гастрэктомии у 14 из 65 больных анализируемой группы паллиативных операций и получены два летальных исхода непосредственно в послеоперационном периоде от перитонита. Таким образом, общая летальность больных после паллиативных операций составила в среднем 6,2%.

У врача, готовящегося к операции каждого больного по поводу рака желудка, возникают большие трудности при выборе объективного критерия оценки степени снижения массы тела. Обычно за основу принимается масса тела больного до операции, исчисляемая с учетом индекса Брока. Безусловно, этот показатель зависит от длительности заболевания до операции, тяжести осложнений (кровопотеря, органический стеноз привратника опухолевой этиологии, непроходимость кардии и др.), степени интоксикации и других факторов, но другого, типичного для данного больного критерия нет. К тому же следует указать, что в процессе операции и ближайшем послеоперационном периоде больные заметно теряют в массе. По нашим данным, средняя потеря массы тела у больных, перенесших паллиативные операции, включая гастрэктомии и эзофагогастрэктомии, уже на сроках 3–6 месяцев составила $23,3 \pm 1,4\%$, что соответствует дефициту массы тела $16,2 \pm 1,1$ кг. Дефицит массы тела после операции от 6 до 10 кг отмечен у 23 больных, от 11 до 20 кг – у 21 больного, более 20 кг – у 13 больных. Эти данные подтверждают значительную частоту и выраженность падения массы тела у больных, перенесших паллиативные операции.

Причинами потери массы тела у больных, перенесших различные по объему паллиативные операции, до сих пор не установлены. В литературе имеются указания на роль расстройств межклеточного обмена в организме вследствие нарушения внутриклеточного синтеза белка, обусловленного дефицитом и дисбалансом аминокислот.

По нашему мнению, стойкое и выраженное снижение массы тела зависит от многих факторов, среди которых можно назвать следующие: 1) недостаточная калорийность пищи, особенно при ее снижении суточного объема; 2) недостаточное усвоение пищи (нарушение процессов пищеварения, пониженное всасывание, нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника; 3) развитие тяжелых патологических синдромов оперированного желудка (эзофагит, демпинг-синдром и др.), ограничивающих прием пищи из-за боли, дисфагии, диареи, метеоризма и др. Это приводит в конечном счете к болезни приема пищи (диетофобии), постоянному недоеданию больных, дальнейшей потере массы тела, вплоть до развития синдрома истощения. Все указанное выше создает у каждого больного сложный клинический симптомокомплекс, который формирует в итоге клинический облик этой категории больных с низким качеством жизни ($87,3 \pm 1,8$ балла по системе «SF-36»).

С учетом приведенных данных основной целью паллиативной помощи оперированных больных является улучшение качества их жизни, что достигается благодаря избавлению больного от боли, созданию возможности принимать пищу и нормализовать сон, устранению изнурительных запоров или диареи, улучшению обменных процессов с целью предупреждения потери массы тела. Эта категория пациентов нуждается периодически в госпитализации в хирургическое или онкологическое отделение с целью внутривенного введения коллоидных и кристаллоидных растворов, компонентов консервированной крови.

Следует отметить, что длительность жизни больных, перенесших такие паллиативные операции, как гастроэнтеростомия и гастрэктомия, зависит от распространенности опухолевого процесса, то есть от стадии заболевания. Поскольку все паллиативные операции выполняются в основном в IV стадии, реже – в IIIB, то длительность жизни больных после операции исчисляется неделями и месяцами, крайне редко – более 1 года.

Так, Ю.Е. Березов при изучении продолжительности жизни больных раком желудка, перенесших гастроэнтеростомию, получил следующие данные [1]: умерли в больнице – 32 (12,1%) человека, жили менее 3 месяцев – 62 (23,5%), от 3 до 6 месяцев – 76 (28,8%), от 6 до 9 месяцев – 25 (9,5%), от 9 до 12 месяцев – 22 (8,3%), от 12 до 15 месяцев – 7 (2,6%), от 15 до 18 месяцев – 5 (1,9%), от 18 до 24 месяцев – 3 (1,1%), 3 года 4 месяцев – 1 (0,4%), судьба не прослежена – у 31 (11,8%) пациента. Эти данные позволяют поставить вопрос: удлинит ли гастроэнтероанастомоз жизнь больных? Ответ на этот вопрос не поддается статистической обработке, но, по-видимому, на него следует ответить утвердительно, поскольку некоторые больные (1,7% оперированных) живут в течение 1,5–2 лет, кроме того, многим эта операция позволила устранить невероятно тягостные симптомы непроходимости пилоро-антрального отдела желудка, что весьма существенно.

Отдаленные последствия паллиативных гастрэктомий по поводу рака желудка освещены в современной литературе крайне недостаточно. Эти данные обычно приводятся совместно с результатами радикальных операций. Отда-

ленные последствия паллиативных гастрэктомий и эзофагогастрэктомий у больных раком желудка достаточно убедительно представлены в работе С. Kotan с соавт. [5]. Авторами проведен ретроспективный анализ последствий паллиативных гастрэктомий и эзофагогастрэктомий у 83 пациентов (мужчин – 48 человек и женщин – 35), средний возраст которых составлял $54,6 \pm 11,4$ года (возраст от 28 до 80 лет). В стадии III A было 20 пациентов, в стадии III B – 35 и стадии IV – 28 человек. Частота паллиативных гастрэктомий и эзофагогастрэктомий составила в среднем 42,6% при общем количестве всех анализируемых операций по поводу рака желудка у 195 пациентов. При этом количество больных раком желудка со стадией IV составило 14,4%. Из 83 пациентов в послеоперационном периоде умерли 8 (9,6%); причинами летального исхода являлись несостоятельность швов (3 человека), инфаркт миокарда (1 человек) и сепсис (4 человека). Средняя продолжительность жизни всех выживших пациентов после операции составила $12,8 \pm 0,8$ месяца, в стадии III A – $18,16 \pm 2,04$, в стадии III B – $13,37 \pm 0,73$ и в стадии IV – $7,51 \pm 0,97$ месяца.

Особый раздел составляют обходные анастомозы при раке культи желудка. Тяжесть клинической картины определяется вовлечением в опухолевый инфильтрат не только культи желудка и прилежащих органов, но и тощей и поперечной ободочной кишок, а также желчных путей. Оперативное пособие в этой ситуации является часто минимальным, а иногда – просто невозможным. Опухоль культи желудка в большинстве случаев оказывается нерезектабельной, вызывая различные варианты непроходимости: пищеводную, желудочную, тонкокишечную, желчных путей. Все это вынуждает хирурга прибегать к выполнению паллиативной операции, несмотря на ее предельно малую эффективность. Тем не менее такая вынужденная операция позволяет некоторым больным существенно облегчить их состояние в последние месяцы их жизни, некоторым из них удается удлинить сроки приближения к смерти, кому-то из них временно удается создать иллюзию благополучия и даже «выздоровления». Перед этим отступают на второй план многочасовой напряженный хирургический труд на фоне понимания неизбежности фатального исхода, а также учета возможности развития тяжелых послеоперационных осложнений с большим процентом летальности на ранних сроках после операции.

При резектабельном раке культи желудка с метастазами следует считать целесообразным вместо формирования обходного пищеводно-кишечного анастомоза выполнять паллиативную экстирпацию культи желудка с наложением пищеводно-кишечного анастомоза с помощью сшивающего аппарата СПТУ или ЕЕА.

Среди паллиативных операций большое место занимают также паллиативные резекции желудка. На современном этапе развития онкологии и хирургии резекция желудка (дистальная или проксимальная) как радикальная операция при раке желудка не должна выполняться в общепринятом классическом варианте и должна быть заменена только одним альтернативным оперативным вмешательством – стандартной или комбинированной гастрэктомией в сочетании с лимфодиссекцией в объеме D2 и D3. В связи с этим понятие «резекция желудка по поводу рака» должна означать выполнение операции только в качестве полумеры, т.е. паллиативного вмешательства. Понятие «паллиативная резекция» следует сохранить лишь в тех случаях, когда операция при резектабельной опухоли в связи с наличием неудалимых метастазов или при вынужденных условиях (кровотечение из опухоли, невоз-

возможность технически полностью удалить опухоль, раковый асцит, невозможность ушивания участка раковой перфорации у лиц преклонного возраста) выполняется заведомо нерадикально.

В заключение следует указать, что, несмотря на весь пессимизм приведенных данных, паллиативные операции при раке желудка до настоящего времени находят широкое применение, нередко облегчая последние дни жизни обреченных больных. Это оправдывает дальнейшие поиски решения «нестареющей» мировой проблемы рака в медицинской практике.

Выводы. 1. Выполнение паллиативных оперативных вмешательств у больных раком желудка IV степени следует считать оправданным, это позволяет удлинить срок их жизни на несколько месяцев, реже – на 1-2 года.

2. На современном этапе развития хирургии и онкологии количество выполняемых гастростомий и еюностомий должно быть предельно ограничено за счет расширения показаний к выполнению паллиативных тотальных гастрэктомий.

Литература

1. Березов Ю.Е. Хирургия рака желудка. М.: Медицина, 1976. 356 с.
2. Волков С.В. Гастрэктомия и ее последствия. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2007. 474 с.
3. Claassen Y.H.M., Bastiaannet E., Hartgrink H.H. et al. International comparison of treatment strategy and survival in metastatic gastric cancer. *B.J.S. Open*, 2018, Oct. 9, vol. 3, no. 1, pp. 56–61.
4. Izuishi K., Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J. Gastrointest Liver Dis.*, 2016, Mar., vol. 25, no. 1, pp. 87–94.
5. Kotan C., Kislit E., Sihmez R. et al. Nonoperative total gastrectomy and oesophagogastrectomy in the treatment of advanced gastric carcinoma in a country high incidence. *Acta Chir. Belg.*, 2005, vol. 105, pp. 519–522.
6. Thrumurthy S.G., Chaudry M.A., Chau I., Allum W. Does surgery have a role in managing incurable gastric cancer? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015, Nov., vol. 12, no. 11, pp. 676–682.

ВОЛКОВ ВЛАДИМИР ЕГОРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (volkovserguei@mail.ru).

ВОЛКОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (volkovserguei@mail.ru).

V. VOLKOV, S. VOLKOV

REVISITING INDICATIONS AND CHOICE OF PALLIATIVE SURGERY TECHNIQUE IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Key words: stage IV gastric cancer, palliative surgery, indications for gastrectomy, body weight, quality of patients' life.

The results of palliative surgeries performed in 65 patients with stage IV gastric cancer are presented. Indications for palliative surgery were massive gastric bleeding or obturation of various gastric parts. Life expectancy in this category of patients in most cases is limited to a few months, less often to 1-2 years. Performing gastrostomy should be extremely limited and at the same time indications for total gastrectomy should be extended, which allows to eliminate the cause of obturation and bleeding from the stomach tumor. When performing gastrectomy, the esophageal-intestinal anastomosis can be formed using a suturing device (STVS, EEA). Patients who have undergone various in terms of volume surgical interventions, need to improve the quality of their life, which is achieved by relieving the patient from pain, creating the ability to eat, improving metabolic processes, preventing rapid weight loss due to periodic intravenous infusions of colloidal and crystalloid solutions (including fresh frozen plasma), preserving mental status. Improving the quality of life in a large contingent of doomed patients who have undergone various palliative surgical interventions should be considered the most important task of practical health care.

References

1. Berezov Yu.E. *Khirurgiya raka zheludka* [Surgery of gastric cancer]. Moscow, Meditsina Publ., 1976, 356 p.
2. Volkov S.V. *Gastrektomiya i ee posledstviya* [Gastrectomy and its consequences]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 2007, 474 p.
3. Claassen Y.H.M., Bastiaannet E., Hartgrink H.H. et al. International comparison of treatment strategy and survival in metastatic gastric cancer. *B.J.S. Open*, 2018, Oct. 9, vol. 3, no. 1, pp. 56–61.
4. Izuishi K., Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J. Gastrointestin Liver Dis.*, 2016, Mar., vol. 25, no. 1, pp. 87–94.
5. Kotan C., Kislt E., Sihmez R. et al. Nonoperative total gastrectomy and oesophagogastrectomy in the treatment of advanced gastric carcinoma in a contry high incidente. *Acta Chir. Belg.*, 2005, vol. 105, pp. 519–522.
6. Thrumurthy S.G., Chaudry M.A., Chau I., Allum W. Does surgery have a role in managing incurable gastric cancer? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015, Nov., vol. 12, no. 11, pp. 676–682.

VOLKOV VLADIMIR – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Surgical Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (volkovserguei@mail.ru).

VOLKOV SERGEY – Doctor of Medical Sciences, Professor of Surgical Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (volkovserguei@mail.ru).

УДК 616-036; 616-097
ББК 52.7

Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.Д. УХТЕРОВА,
Н.В. ЖУРАВЛЁВА, Н.П. АНДРЕЕВА, С.И. КУДРЯШОВ, З.И. ПАВЛОВА

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА У РЕБЕНКА

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, лекарственная болезнь.

*Токсический эпидермальный некролиз – вариант аллергического заболевания, потенциально опасного для жизни расстройствами, характеризующимися широко распространенным эпидермальным некролизом, эрозией слизистых оболочек и тяжелыми системными симптомами. Вопросы эпидемиологии, особенностей клинического течения токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) у детей освещены недостаточно полно в отечественной и мировой литературе. Известно, что у детей данное заболевание чаще развивается на фоне инфекционного процесса, ассоциированного в преобладающем числе случаев с таким инфекционным патогеном, как *St. aureus*. В статье приводится собственное клиническое описание синдрома Лайелла у ребенка, причиной которого явился часто используемый в педиатрической практике препарат – Актовегин. Представлен анализ проведенной терапии с момента поступления в лечебное учреждение, обеспечившей благоприятный исход – полное выздоровление ребенка. Описание данного клинического случая подтверждают известные данные литературы о длительности срока стационарного лечения, необходимости использования различных групп дорогостоящих препаратов в лечении больных синдромом Лайелла.*

Одной из важных проблем современной медицины является синдром Лайелла, имеющий в соответствии с МКБ-10 код L51.2 и название «Токсический эпидермальный некролиз» (ТЭН). Синдром Лайелла считается относительно редким заболеванием, отличающимся очень высоким риском летального исхода для всех возрастных категорий больных [3].

В большинстве случаев эпидемиология заболевания, к сожалению, остается малоизвестной. По данным разных авторов, показатели распространенности колеблются в пределах 0,05–2 случаев на 1 млн населения в год [5], в то же время показатели смертности составляют от 25 до 90% от всех заболевших, а число смертей от данной патологии по всему миру за год исчисляется тысячами [1, 7]. Среди всех аллергических реакций немедленного типа по показателю летальности синдром Лайелла уступает лишь анафилактическому шоку и в структуре лекарственных аллергий составляет 0,3%. Нет данных о зависимости риска заболевания от возраста. Чаще болеют женщины. В соответствии с результатами исследования, проведенного D.Y. Hsu и соавт. в США, ТЭН у детей встречается реже, чем у взрослых, и составляет 0,4 случая на миллион детей в год, что в 4 раза меньше, чем у взрослых [12]. У пациентов, ранее перенесших синдром Лайелла, особенно в детском возрасте, риск повторного эпизода заболевания значительно выше [3].

Основной причиной синдрома Лайелла считается генетическая предрасположенность к аллергии и лекарственным средствам. Развитие лекарственной гиперчувствительности возможно на введение практически любого препарата, который может выступать в роли как истинного аллержена, так и гаптена, приобретающего свою реактогенность в процессе конъюгации с плазменными и/или тканевыми белками организма. Такой белковый комплекс, как правило, и становится причиной реакции иммунной системы, запуская цитотоксический иммунный ответ против «собственной кожи», протекающий с

массивным апоптозом кератиноцитов под воздействием CD8⁺- Т-лимфоцитов в связи с главным комплексом гистосовместимости [7, 8]. Полагают, что гранулизин, гранзим В и перфорин, секретируемые активированными Т-лимфоцитами – основные апоптогенные факторы при синдроме Лайелла. Кроме того, показано, что активированные Т-клетки продуцируют цитокины – TNF α и INF- γ , индуцирующие продукцию оксида азота, который, в свою очередь, повышает экспрессию лиганда активированного апоптоза FasL в кератиноцитах и обуславливает развитие активированного Fas- и каспаза-8-зависимого апоптоза клеток кожи [17, 18].

Если у взрослых пациентов причиной ТЭН чаще становятся лекарственные препараты, то у детей болезнь может быть спровоцирована персистирующей стафилококковой инфекцией и применяемыми по этому поводу медикаментами [2]. В особую группу риска синдрома Лайелла относят детей, перенесших в раннем возрасте ОРВИ и получавших в комплексе с другими медикаментозными препаратами нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [14].

В настоящее время выделяют четыре этиологических варианта синдрома Лайелла. Первый вариант обусловлен аллергической реакцией, развившейся на фоне инфекционного процесса (60%), ассоциированного в преобладающем числе случаев с таким инфекционным патогеном, как *St. aureus*. Данный вариант развивается чаще у детей. Второй вариант обусловлен приемом сразу нескольких медикаментозных препаратов, а также биологически активных добавок. Третий – комбинированный вариант, возникающий на фоне лечения какого-либо острого инфекционного процесса или санации хронических очагов инфекции. К четвертому варианту относят те случаи ТЭН, когда не удается установить причину заболевания. Это так называемый идиопатический вариант. Наиболее распространенной причиной синдрома Лайелла является лекарственная, второй по частоте причиной у взрослых являются злокачественные новообразования и в 5-10% случаях – идиопатические формы синдрома Лайелла [4].

Заболевание впервые было описано в 1956 г. А. Лайеллом (Alan Lyell) как болезнь с тяжелым эритематозно-буллезным поражением кожи и слизистых оболочек, напоминающим ожог [5]. ТЭН чаще начинается остро в течение нескольких часов или дней как инфекционное заболевание, протекающее с образованием сливающихся между собой пузырей, отслоением эпидермиса с потерей тканевой жидкости, белков, как при ожоге II степени. При синдроме Лайелла, особенно часто при тяжелой форме, возникают токсическое поражение почек, печени, сердца, центральной нервной системы.

По характеру течения выделяют три формы синдрома Лайелла:

Молниеносная (1-я) – развивается в течение нескольких часов, протекает с нарушением сознания и почечной недостаточностью, с поражением кожи и слизистых до 90% поверхности тела, встречается у 10% больных, летальность при данной форме достигает 95% в течение 2–3 суток от начала заболевания. Высокая смертность обусловлена, прежде всего, развитием осложнений в виде системных инфекций и полиорганной недостаточности.

Острая форма синдрома (2-я) встречается у 50–60% больных и характеризуется некрозом кожи до 70% поверхности тела. С 3–4-го дня заболевания возможно развитие симптомов церебральной, легочной, сердечной, почечной, печеночной недостаточности и даже сепсиса. Продолжительность заболевания – около 3 недель, а летальность достигает 60%.

Благоприятная форма (3-я) синдрома Лайелла встречается примерно у 30% больных, при этом площадь поражения поверхности тела составляет не более 50% с обратным развитием патологического процесса в течение 3–6 недель.

Длительность стационарного лечения колеблется от 9 до 28 дней. Смертность от ТЭН у детей ниже, чем у взрослых. Так, в общенациональной стационарной выборке 2009–2012 гг. США этот показатель составил 16%, при этом предикторами смертности являлись почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сепсис, бактериальная инфекция и эпилепсия [13].

Примером благоприятного течения синдрома Лайелла является следующее наблюдение.

Клиническое наблюдение. Ребенок А., женского пола, 1 год 2 месяца. Девочка была госпитализирована в отделение аллергологии и клинической иммунологии многопрофильной детской больницы г. Чебоксары по направлению участкового врача с жалобами на малозудящие высыпания на коже, беспокойство.

Анамнестические данные: в течение недели ребенок получал терапию препаратом Актовегин (депротеинизированный гемодериват крови телят) внутримышечно по назначению невролога. Высыпания на коже появились после 7-й инъекции препарата. Беспокойство ребенка мама связала с прорезыванием зубов, по поводу чего несколько раз применяла гомеопатическое средство для облегчения этого процесса. Накануне в питание ребенка впервые был введен чернослив. С учетом нарастающего беспокойства на 2-й день заболевания ребенок был госпитализирован в стационар. Ранее, на первом году жизни, когда ребенок находился на грудном вскармливании, мама уже наблюдала появление у дочери покраснения на шее и в области промежности после употребления женщиной шоколада. У отца отмечается инсектная аллергия на ужаление пчел с клиникой ангионевротического отека на фоне повышения температуры тела до 39°C. У матери установлена непереносимость цитрусовых в виде острой крапивницы.

Сведения из амбулаторной карты: ребенок рожден от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды первые, срочные, самопроизвольные, масса тела ребенка при рождении 3316 г при длине 53 см, закричала сразу, крик громкий. Шкала Апгар – 8 баллов. К груди новорожденная приложена в родильном блоке, сосала активно. Выписана в удовлетворительном состоянии на 5-й день жизни с вакцинацией БЦЖ. Перенесенные заболевания: перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС), врожденный дакриоцистит. Профилактические прививки до года проведены по возрасту, отрицательных реакций не наблюдалось. Гельминтологический, пищевой и лекарственный анамнез без особенностей. Гемотрансфузий не было. Эпидемиологический анамнез не отягощен.

При поступлении в приемное отделение состояние средней тяжести, обусловленное острой аллергической реакцией. Сознание ясное, положение активное, отмечается выраженное беспокойство, негативная реакция на осмотр. Девочка правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожа бледная, по всему телу и на конечностях обильная мелкоточечная сыпь на гиперемизированном фоне, очаги яркой гиперемии в области шеи, ушных раковин, промежности. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Пальпируются подчелюстные лимфатические узлы – единичные, до 2-3 мм в диаметре, подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с окружающими тканями. Другие группы лимфатических узлов не пальпируются. Зев гиперемирован, язык обложен белым налетом. Носовое дыхание умеренно

затруднено, отделяемое скудное, слизистое. Грудная клетка цилиндрической формы, эластичная. Над легкими обнаруживается ясный легочный перкуторный звук. При аускультации легких дыхание проводится симметрично по легочным полям, пуэрильное, хрипов нет. Число дыхательных движений (ЧЧД) – 26 в минуту. Тоны сердца ясные, пульс – ритмичный, удовлетворительного наполнения, ЧСС – 134 в минуту. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах, печень выступает из-под реберной дуги по правой срединноключичной линии на 1,5-2,0 см. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, ежедневно 1-2 раза в сутки, накануне стула не было, мочеиспускание не нарушено. Диагноз при госпитализации: L30.9 Дерматит неуточненный. Токсико-аллергический дерматит средней степени тяжести.

В анализах крови обнаруживаются: выраженные изменения по типу острого воспалительного синдрома в виде лейкоцитоза ($23,4 \times 10^9/\text{л}$), увеличения числа палочкоядерных нейтрофилов до 15%, абсолютного нейтрофилеза ($18,5 \times 10^9/\text{л}$), ускоренной СОЭ до 46 мм/ч; анемия легкой степени (гемоглобин – 107 г/л), увеличение уровня прокальцитонина в сыворотке крови (диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений) до 4,48 нг/мл (норма: до 0,05 нг/мл), метаболический ацидоз (концентрация бикарбонатов по данным кислотно-щелочного состояния 12,6 ммоль/л, фосфатаза щелочная – 239 Ед/л (норма: 108 – 317 Ед/л); АЛТ – 33,9 Ед/л (норма 1,0-35,0 Ед/л), АСТ – 61,5 Ед/л (норма: 1,0-35,0 Ед/л), билирубин – 7,4 мкмоль/л (норма: 2,0-21,0 мкмоль/л). Показатели копрограммы: цвет – желтый, консистенция – жидкая, растительная клетчатка неперевариваемая – в небольшом количестве, мышечных волокон – нет, крахмальные зерна внеклеточные в небольшом количестве, нейтральный жир и мыла отсутствуют, жирные кислоты – в небольшом количестве в поле зрения, эритроцитов и лейкоцитов нет, обнаруживаются кристаллы (оксалаты), слизи нет, яйца глистов и простейшие не обнаружены, соскоб на энтеробиоз отрицателен.

Ребенок находился на стационарном режиме, был назначен гипоаллергенный стол, хлоропирамина гидрохлорид (Супрастин) внутримышечно по 0,2 мл 2 раза в сутки, преднизолон внутримышечно 30 мг, внутрь – Неосмектин. На фоне проводимой терапии состояние ребенка ухудшилось и на второй день заболевания соответствовало тяжелому, обусловленному прогрессированием кожного процесса с вовлечением более 10% кожи в виде распространенной эритемы, появлением везикулезно-буллезных элементов с серозно-гнойным содержимым, а также – нарастанием болевого и интоксикационного синдромов, выраженного беспокойства и повышением температуры тела до 37,9°C. Сознание оставалось ясным, но присоединилась вялость, на осмотр девочка реагировала плачем, криком. Кожный процесс не купировался, и в связи с присоединившимся абдоминальным синдромом назначена очистительная клизма и консультация детского хирурга. Хирург исключил наличие острой хирургической патологии. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены ЭХО-признаки диффузных изменений паренхимы, увеличение размеров печени и поджелудочной железы.

На 3-й день заболевания: температура тела – 37,9°C, состояние тяжелое, сознание ясное, на осмотр реагирует плачем. При прикосновении к телу беспокойство усиливается. Кожа бледная, по всему телу и на лице яркая гиперемия, отечность век, обильные гнойные корки, мокнущие на веках, вокруг рта, на подбородке, в области шеи и ушных раковин. В области вульвы и половых губ гиперемия, вскрывшиеся бул-

лы от 10 до 15 см, очаги мокнутия. На коже спины, конечностей положителен симптом Никольского. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Лимфоузлы мелкие, безболезненные. Зев гиперемирован, язык обложен белым налетом, слизистая полости рта гиперемирована без отслойки. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка цилиндрической формы, умеренно ригидная. В легких дыхание пузырьное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. Перкуторно: ясный легочный звук. ЧДД – 26 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс удовлетворительного наполнения, ЧСС – 134 в минуту. Живот напряжен при пальпации во всех отделах, печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Стула не было в течение дня. Мочеиспускание не нарушено.

В данном случае ведущим клиническим синдромом заболевания являлось эритематозное поражение кожи с образованием пузырей. Подобный синдром у детей встречается при многоформной экссудативной эритеме (синдроме Стивенса – Джонса), синдроме ошпаренной кожи и синдроме Лайелла. Известно, что при синдроме Стивенса – Джонса отсутствует симптом Никольского, а в наблюдаемом случае этот симптом имелся, что позволило исключить данное заболевание. Синдром ошпаренной кожи в большинстве случаев начинается с насморка, образования корок вокруг естественных отверстий, общие симптомы при этом выражены слабо, слизистая оболочка рта не поражена, что не характерно для наблюдаемого случая, в связи с чем был исключен и этот синдром. Таким образом, в результате дифференциального диагноза были исключены синдром Стивенса – Джонса и синдром ошпаренной кожи. На основании прогрессирующего эритематозного поражения кожи с образованием везикул и булл, гиперемии слизистой оболочки полости рта, возникших на фоне применения Актовегина, тяжелого общего состояния ребенка, системного проявления заболевания (повышение температуры тела 37,9°C, одышка, тахикардия, увеличение печени), отягощенного наследственного анамнеза по аллергическому дерматозу, выявления положительного симптома Никольского, обнаружения лабораторных признаков остро-воспалительного синдрома и метаболического ацидоза был выставлен диагноз: [L51.2] Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) средней степени тяжести.

С учетом тяжести и отрицательной динамики состояния на фоне проводимой терапии, реактивного поражения печени и поджелудочной железы для проведения интенсивной терапии и мониторинга витальных функций ребенок был переведен на 3-й день заболевания в отделение реанимации и интенсивной терапии.

На 4-е сутки заболевания – ухудшение состояния, тяжесть обусловлена нарастающим синдромом интоксикации, эпидермальным некролизом. Сознание сохраняется ясным. Гримаса страдания на лице, на любое прикосновение, осмотр, манипуляцию реагирует громким плачем, ребенка трудно успокоить. Моторных расстройств не наблюдается. Оценка по шкале FLACC – 4-5 баллов. Температура тела – 36,8°C, ЧДД – 32 в минуту, ЧСС – 144 в минуту, артериальное давление – 121/71 мм рт.ст., SpO₂ – 97%-99%. Уровень сознания по шкале Глазго составляет 15 баллов. Координация движений не нарушена. Очаговой неврологической симптоматики нет. Аппетит снижен, от еды отказывается, сосет только грудь матери, часто прикладывается в течение дня. Носовое дыхание слегка затруднено, отделение скудное. При бактериологическом исследовании мазков из зева и очагов на коже и слизистых оболочек выделен *St. aureus*.

С целью проведения детоксикационной инфузионной терапии в вену левой кисти в условиях асептики был установлен и зафиксирован периферический катетер G4. Для усиления детоксицирующих механизмов организма, стабилизации гемодинамики, с мембранопротективной целью назначена гормонотерапия в высоких дозах: дексаметазон 9,0 мг в сутки (из расчета 4,5 мг/кг в сутки по преднизолону) внутривенно капельно в три приема на 100,0 мл натрия хлорида. С дезинтоксикационной и десенсибилизирующей целью назначен 30%-ный раствор тиосульфат натрия по 2,0 мл 1 раз в сутки на 100,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида внутривенно капельно. С целью десенсибилизации продолжен курс терапии супрастином по 0,1 мл 2 раза в сутки внутривенно струйно, цетиризин по 5 капель 1 раз в сутки внутрь. Антибактериальная терапия включала назначения цефтриаксона из расчета 50 мг/кг в сутки внутривенно струйно, медленно в 2 приема по 250 мг. Для купирования болевого синдрома постоянно проводилась обезболивающая терапия: анальгин из расчета по 15,0 мг/кг (0,3 мл), внутривенно струйно 3 раза в сутки, перфалгин из расчета по 15,0 мг/кг (15 мл) внутривенно через инфузор 2 раза в сутки, седативная терапия реланиумом 0,5% по 2,0 мл внутривенно струйно по необходимости. С иммунокорригирующей целью назначен Иммуновеннин по 25,0 мл 1 раз в день, внутривенно через инфузор на 25,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 25,0 мл в час. Для обработки пораженных участков кожи и слизистых использовали 0,05%-ный водный раствор хлоргексидина 2 раза в день, олазол 2 раза в день, индивидуальный уход. Назначение пяти и более препаратов одновременно в течение суток согласовано с врачебной комиссией. По тяжести основного заболевания и в связи с невозможностью самообслуживания для круглосуточного индивидуального ухода за ребенком госпитализирована мать. Диагноз основной: [L51.2] Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) тяжелой степени.

На 10-й день болезни в связи с улучшением в состоянии средней тяжести ребенок переведен в отделение аллергологии и клинической иммунологии для долечивания. Общее количество дней, проведенных в стационаре, составило 22 дня, что практически не отличается от показателя $20,4 \pm 6,3$ дня, полученного D.Y. Hsu при анализе смертности детей ТЭН в США в общенациональной стационарной выборке 2009–2012 гг. [13]. Анализ лечебных мероприятий в представленном случае свидетельствует о необходимости использования различных групп лекарственных препаратов и, следовательно, о существенных финансовых затратах на лечение ТЭН. По данным исследования вышеупомянутых авторов, стоимость госпитализации детей с ТЭН обходится в 4 раза выше по сравнению со стоимостью лечения других заболеваний.

Если у взрослых пациентов синдром Лайелла чаще развивается на фоне приема пациентами таких лекарственных препаратов, как сульфаниламиды (котримоксазол, сульфасалазин), противосудорожные препараты (ламотригин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), аллопуринол, невирапин, НПВП группы оксикамов, аминопенициллины, цефалоспорины и хинолоны [16], то у детей развитие данного заболевания коррелировало с приемом сульфаниламидных препаратов, антибиотиков пенициллиновой и цефалоспориновой групп [10]. По данным других авторов, наиболее часто развитие синдрома Лайелла у детей вызывали противосудорожные препараты (карбамазепин, ламотригин, фенитоин), реже – антибиотики (пенициллины, макро-

лиды) и НПВП (парацетамол) [9]. Высокий риск развития синдрома Лайелла на фоне приема НПВП отметили также S. Biswal и S.S. Sahoo [6]. Описания случаев синдрома Лайелла на применение Актовегина в доступных нам источниках литературы мы не встретили. Однако следует отметить, что в отдельных наблюдениях за пациентами было показано влияние персистирующей стафилококковой инфекции (*St. aureus*) [11, 15], а также использования биологически активных добавок (БАД) как факторов риска развития токсико-аллергических дерматозов [4]. В описанном нами случае оба эти фактора риска присутствовали: применение гомеопатического геля для облегчения прорезывания зубов и персистенция *St. aureus* в носоглотке у ребенка.

Представляя данный клинический случай, мы преследовали цель – обратить внимание практикующих врачей на относительно редко встречающиеся, но очень тяжелые заболевания токсико-аллергического характера, представляющие угрозу для жизни пациентов, а также охарактеризовать необходимый объем медицинской помощи, который позволил предотвратить развитие фатального исхода заболевания.

Литература

1. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы // Русский медицинский журнал. 2013. № 22. С. 1073–1083.
2. Жерносек В.Ф., Дюбова Т.П. Синдром Стивенса – Джонсона – токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть 1. Определение, этиология, патогенез, клинические проявления, системное лечение // Педиатрическая фармакология. 2011. № 1. С. 30–38.
3. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (Часть 1) // Российский аллергологический журнал. 2013. № 5. С. 27–40.
4. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей – клинические проявления, лечение // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 1. С. 99–102.
5. Barvaliya M., Sanmukhani J., Patel T. et al. Drug-induced Stevens – Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J. Postgrad. Med.*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 115–119.
6. Biswal S., Sahoo S.S. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int. J. Dermatol.*, 2014, vol. 53, pp.1042–1044.
7. Downey A., Jackson C., Harun N., Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012, vol. 66, no. 6, pp. 995–1003.
8. Fakoya AOJ., Omenyi P., Anthony P. et al. Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. Open Access Maced. *J. Med. Sci.*, 2018, vol. 6, no 4, pp. 730–738.
9. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, vol. 25, pp.1153–1159.
10. Forman R., Koren G., Shear N.H. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf.*, 2002, vol. 25, pp. 965–972.
11. Horna Strand A., Rubertsson S., Huss F., Mani M. Epidermal exfoliation of over 95% after a burn in an 18-month-old boy: Case report and review of the literature. *Burns*, 2016, vol. 42, no 2, pp. e18–23.
12. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B. et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017, vol. 76, no 5, pp. 811–817.e4.
13. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B., Silverberg J.I. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *The Journal of investigative dermatology*, 2016, vol.136, pp. 1387–1397.
14. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, vol. 54, no 1, pp. 147–176.
15. Lipový B., Holoubek J., Hanslianová M. et al. Toxic epidermal necrolysis data from the CE-LESTE multinational registry. Part I. *Epidemiology and general microbiological characteristics*, 2018, vol. 44, no 6, pp. 1551–1560.

16. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 333, pp. 1600–1607.

17. Schwartz R.A., McDonough P.H., Lee B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, vol. 69, no 173, pp. e1–13.

18. Viard-Leveugle I., Gaide O., Jankovic D. et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, vol. 133, pp. 489–498.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru).

ЖУРАВЛЁВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zhuravlevanv@mail.ru).

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог, Городская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (gdb3-priem@med.cap.ru).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – ассистент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

ПАВЛОВА ЗИНАИДА ИЛЬИНИЧНА – врач клинической лабораторной диагностики, Центральная городская больница, Россия, Чебоксары (cgb@med.cap.ru).

**T. LUTKOVA, L. KARZAKOVA, N. UKHTEROVA, N. ZHURAVLEVA,
N. ANDREEVA, S. KUDRYASHOV, Z. PAVLOVA**

DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF LYELL'S SYNDROME IN A CHILD

Key words: toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, drug-induced disease.

Toxic epidermal necrolysis is a variant of an allergic disease, which is potentially life-threatening due to disorders characterized by widespread epidermal necrolysis, mucosal erosion and severe systemic symptoms. Issues of epidemiology, features of clinical course of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in children are insufficiently covered in domestic and world literature. Children are known to develop this disease against the background of an infectious process which is associated in the predominant number of cases with such an infectious pathogen as *St. aureus*. The article presents its own clinical description of Lyell's syndrome in a child, the cause of which was the drug Actovegin which is often used in pediatric practice. The article presents the analysis of the carried – out therapy from the moment of the child's admission to the medical institution which provided a favorable outcome – full recovery of the child. The description of the given clinical case is confirmed by available literature data on the duration of hospital treatment, the need to use different groups of expensive drugs in the treatment of patients with Lyell's syndrome.

References

1. Grigoriev D.V. *Mnogiformnaya ekssudativnaya eritema, sindrom Stivena-Dzhonsona i sindrom Layyella – sovremennaya traktovka problemy* [Multiform exudative erythema, Stevens Johnson syndrome and Lyell syndrome – modern interpretation of the problem]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2013, no. 22, pp. 1073–1083.

2. Ilina N.I., Latysheva T.V., Myasnikova T.N. et al. *Lekarstvennaya allergiya. Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachev (Chast' 1)* [Drug Allergy. Guidelines for doctors (Part 1)]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* [Russian allergological journal], 2013, no. 5, pp. 27–40.

3. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. *Sindrom Layyella u detey – klinicheskiye proyavleniya, lecheniye* [Lyell Syndrome in children – clinical manifestations, treatment]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian journal of Perinatology and Pediatrics], 2019, vol. 64, no. 1, pp. 99–102.

4. Zhernosek V.F., Zubkova T.P. *Sindrom Stivensa–Dzhonsona – toksicheskiy epidermal'nyy nekroliz u detey. Chast' 1. Opredeleniye, etiologiya, patogenez, klinicheskiye proyavleniya, sistemnoye lecheniye* [Stevens Johnson Syndrome – toxic epidermal necrolysis in children. Part 1. Definition, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, systemic treatment]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology], 2011, no. 1, pp. 30–38.
5. Barvaliya M., Sanmukhani J., Patel T. et al. Drug-induced Stevens – Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J. Postgrad. Med.*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 115–119.
6. Biswal S., Sahoo S.S. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *Int. J. Dermatol.*, 2014, vol. 53, pp.1042–1044.
7. Downey A., Jackson C., Harun N., Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012, vol. 66, no. 6, pp. 995–1003.
8. Fakoya AOJ., Omenyi P., Anthony P. et al. Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. Open Access Maced. *J. Med. Sci.*, 2018, vol. 6, no 4, pp. 730–738.
9. Ferrándiz-Pulido C., García-Fernández D., Domínguez-Sampedro P. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a University Hospital. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, vol. 25, pp.1153–1159.
10. Forman R., Koren G., Shear N.H. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf.*, 2002, vol. 25, pp. 965–972.
11. Horna Strand A., Rubertsson S., Huss F., Mani M. Epidermal exfoliation of over 95% after a burn in an 18-month-old boy: Case report and review of the literature. *Burns*, 2016, vol. 42, no 2, pp. e18–23.
12. Hsu D.Y., Brieve J., Silverberg N.B., Silverberg J.I. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *The Journal of investigative dermatology*, 2016, vol.136, pp. 1387–1397.
13. Hsu D.Y., Brieve J., Silverberg N.B. et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017, vol. 76, no 5, pp. 811–817.e4.
14. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2018, vol. 54, no 1, pp. 147–176.
15. Lipový B., Holoubek J., Hanslianová M. et al. Toxic epidermal necrolysis data from the CE-LESTE multinational registry. Part I. *Epidemiology and general microbiological characteristics*, 2018, vol. 44, no 6, pp. 1551–1560.
16. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 333, pp. 1600–1607.
17. Schwartz R.A., McDonough P.H., Lee B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, vol. 69, no 173, pp. e1–13.
18. Viard-Leveugle I., Gaide O., Jankovic D. et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.*, 2013, vol. 133, pp. 489–498.

LUTKOVA TATYANA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lts21@mail.ru).

KARZAKOVA LOUISE – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru)

UKHTEROVA NADEZHDA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (55dd@mail.ru)

ZHURAVLEVA NADEZHDA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Zhuravlevanv@mail.ru).

ANDREEVA NATALIYA – Candidate of Medical Sciences, Allergist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (gdb3-priem@med.cap.ru).

KUDRYASHOV SERGEY – Assistant Lecturer of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

PAVLOVA ZINAIDA – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Central City Hospital, Russia, Cheboksary (cgb@med.cap.ru).

УДК 615.322:582.824:615.21/26:616
ББК 53.52

Н.В. НАЛИМОВА, Н.Б. ЕФЕЙКИНА

СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В *HYPERICUM PERFORATUM* L. И ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ (ОБЗОР)

Ключевые слова: фармакопейное растение, активные вещества, гиперичин, флавоноиды, гиперфорин, стерины, фармакологическая активность, фармакотерапевтический диапазон.

Целью настоящей работы явилось изложение результатов обобщения литературных сведений о химическом составе, фармакотерапевтическом действии биологически активных веществ растения *Hypericum perforatum* L. и спектре использования фитопрепаратов в клинике. Химический состав зверобоя травы (*Hyperici herba*) изучен достаточно полно в пределах евроазиатского ареала вида, выделено более 80 компонентов. Основными биологически активными соединениями сырья являются антраценпроизводные (гиперицин), флавоноиды (рутин, кверцетин, гиперозид), фенилпропаноиды (хлорогеновая кислота) и флороглюцин гиперфорин, имеющие широкий спектр фармакологического действия и характеризующие родоспецифичность растения *Hypericum* L. Фотосенсибилизирующие гиперичины и гормоноподобные стерины определяют побочные эффекты препаратов зверобоя. Результаты фармакогностических и фармакологических исследований обуславливают целесообразность клинических испытаний препаратов зверобоя и их использования в большом терапевтическом диапазоне при комплексном лечении заболеваний. Трава зверобоя является перспективным источником сырья для получения антибактериальных, противовирусных, противовоспалительных, вяжущих, диуретических, антидепрессивных, антиоксидантных, антиканцерогенных, иммуноотропных и адаптогенных средств.

Вследствие неконтролируемого и широкого применения антимикробных лекарственных препаратов возникла проблема резистентности микроорганизмов к ним. В этой связи актуально применение малотоксичных и хорошо переносимых фитопрепаратов зверобоя из доброкачественного сырья с установленными активными веществами, проявляющими помимо антимикробного действия также иммуностропную, антиоксидантную и адаптогенную активность при комплексной терапии различных заболеваний.

Цель исследования – обобщить сведения о химическом составе, фармакотерапевтическом действии биологически активных соединений травы зверобоя (*Hypericum perforatum* L.), произрастающего в Чувашии, а также о спектре использования фитопрепаратов на ее основе в клинике.

Материалы и методы исследования. Аналитический обзор литературных данных по тематике.

Результаты исследования и их обсуждение. Два вида: *Hypericum perforatum* L. (зверобой продырявленный) и *H. maculatum* Crantz (зверобой пятнистый), имеющие схожий химический состав, являются фармакопейными лекарственными растениями и включены в последнее 14-е издание Государственной Фармакопеи Российской Федерации 2018 г. публикации [11]. *H. maculatum* разрешен к применению в медицинской практике аналогично *H. perforatum* [32, 33]. Два других вида *H. hirsutum* L. (зверобой волосистый) и *H. elegans* Steph. ex Willd. (зверобой изящный), также встречающиеся на территории Чувашии, обладают похожими свойствами, но изучены недостаточно [45, 57, 58].

Зверобоя трава (ФС.2.5.0015.15 *Hyperici herba*) [11, 12] собирается в фазу цветения в июне–августе. Срезается верхняя часть растения с листьями,

цветками и недозрелыми плодами около 30 см без грубых стеблей. При заготовке необходимо оставлять часть растений для обсеменения. Требуется быстрая воздушная сушка, так как сырье быстро темнеет. Срок годности сырья – 3 года. Лекарственным растительным сырьем являются цельное и измельченное сырье, порошок. Трава обладает бальзамическим запахом и терпким смолистым вкусом. Числовые показатели сырья: сумма флавоноидов в пересчете на рутин (не менее 1,5%), сумма антраценпроизводных – на гиперин. Вкус водного извлечения горьковатый, слегка вяжущий [31, 45, 68].

Трава *H. perforatum* и *H. maculatum* широко применяется в народной медицине для лечения «девяносто девяти болезней» с древности в России и Евразии [15, 42]. Исследования по определению фитохимического состава и фармакологического действия компонентов травы зверобоя активно проводятся с 1940-х гг. по настоящее время в России и на всем постсоветском пространстве, в том числе в Башкирии, Сибири, Узбекистане, Казахстане, на Украине, а также в европейских странах (Болгария, Германия и др.). Химический состав зверобоя на настоящий момент изучен достаточно полно. В разных частях надземной части растений выделено более 80 компонентов [67] из групп биологически активных соединений (БАС) с различными фармакотерапевтическими эффектами.

У *Hypericum* выделен широкий спектр фенольных соединений. Основными БАС травы зверобоя являются фотоактивные конденсированные *антраценпроизводные* хиноидной структуры и их гликозиды (антрахиноны): гиперин – флуоресцирующий пигмент красного цвета, протогиперин, псевдогиперин [16, 18, 26, 28–30, 36, 48, 56–58, 67, 71, 72, 74–76, 81] и др. Содержание гиперинов 0,08–0,09% [67], суммы антраценпроизводных – до 0,72% [31, 53]. Также выявлены антрагликозиды эмодины [58].

Все оксиантрахиноны – желто-оранжево-красные пигменты, в присутствии щелочей дают интенсивно окрашенные растворы и совместно с антоцианами принимают участие в окраске желтых цветков, обеспечивают устойчивость к свету и действию ферментов. Они играют важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, протекающих в растениях, и антимикробной защите [6, 45]. Производные антрацена в зависимости от химической структуры различаются по фармакологическим свойствам: производные хризанина оказывают слабительное действие, производные ализарина – спазмолитическое и нефролитическое действие [6, 45]. Гиперицины обуславливают антимикробную и противовирусную активность препаратов зверобоя, седативное, антидепрессивное действие и их токсичность вследствие фотосенсибилизации [6, 36, 45, 68].

Флавоноиды (желтые пигменты) представлены следующими флавоноловыми гликозидами [3, 6, 17, 26–30, 39, 55, 57, 58, 71, 72]: рутин [28, 55, 56], кверцетин, кверцитрин, гиперозид (галактозид кверцетина, или гиперин): от 0,59% до 1,80% [3, 18, 23, 40], лютеолин, кемпферол [26, 57, 58, 67], бисапигенин и дикверцетин [55]. Содержание флавоноидов, по литературным данным: 2–5% [58], 4,89–5,16% [67], 6,40% [53], максимально в цветках 17,30% [27]. Фармакологические эффекты флавоноидов: спазмолитическое действие на гладкомышечные элементы, стимулирующее действие на регенеративные процессы, Р-витаминная активность, противовоспалительное, анальгезирующее, диуретическое и желчегонное действие [1, 2, 4, 6, 10, 39, 46, 60, 62, 65, 68, 70]. Флавоноиды обладают антивирусной, антиканцерогенной, иммуностропной и антиоксидантной активностью, последняя выше, чем у витаминов и каротиноидов [24, 38, 39, 44, 50, 51, 73, 83, 86].

Многоатомные фенольные соединения: пирогаллол [58, 71] и флороглюцин гиперфорин (ингибитор обратного захвата моноаминовых нейромедиаторов) с антидепрессивной и антибактериальной активностью [28, 55, 64, 84, 85].

Фенилпропаноиды (фенолкарбоновые кислоты и их производные): кофейная (0,1%), хлорогеновая и галловая кислоты [26, 28, 55–58, 67, 69]. Содержание коричных кислот 0,24–0,26% [67]. Они обладают бактерицидными свойствами [6, 28].

Кумарин умбеллиферон [17, 64].

Катехины [26, 57] с Р-витаминной активностью [6].

Лейкоантоцианидины и антоцианидины [58, 82] уменьшают проницаемость стенок капилляров (Р-витаминное действие) [6, 45]; антоцианы – 5,66% [17, 58, 69].

Дубильные вещества конденсированные (производные пирокатехина и лейкоантоцианидинов): от 4,94–5,10% [67] до 10–12% [52, 55, 58, 69, 71, 72] с вяжущим, антимикробным и противовоспалительным действием [6, 45, 65, 68].

Выделены эфирные масла (до 1%), в его составе пинены, мирцен, цинеол, лимонен, гераниол, каприновый, изовалериановый и другие альдегиды, изовалериановая кислота и ее эфиры [58, 68, 69, 71, 72, 77, 81]. Основными компонентами эфирных масел являются высокореакционноспособные терпеноидные соединения, преобладают сесквитерпеновые углеводороды, из которых в максимальном количестве содержится кариофиллен оксид (11,60%) [67].

Эфирные масла накапливаются в бесцветных и пигментированных эндогенных секреторных вместилищах травы зверобоя, наличие которых используется при определении подлинности растительного сырья [11, 12, 31, 45, 68]. Они защищают растения от поедания животными, инфицирования бактериями и грибами, привлекают насекомых-опылителей и активно участвуют в обменных процессах в растениях. Эфирные масла входят в состав противовоспалительных, бактерицидных, спазмолитических и седативных лекарственных препаратов [6, 31, 39, 45, 62, 68].

Выделены также: стерины – β -ситостерин и эргостерин с гормоноподобным эффектом [54, 55]; сапонины тритерпеновые [29, 58, 72], преимущественно с противовоспалительным действием [6]; азотсодержащее соединение холин [18, 58]; алкалоиды [17, 29, 58]; смолистые вещества (до 10%) [45, 58, 65, 68]; витамины С, Е, каротиноиды, каротин [22, 58, 69]. Характерно высокое содержание каротина (до 55 мг/100 г) и аскорбиновой кислоты с противовоспалительным действием [45, 65, 68]. В соке растения выявлены холин, дубильные вещества, флавоноиды, гиперидин [58, 59].

В целом в траве *Hypericum* фармакологический интерес представляют фенольные соединения с широким спектром действия, в том числе с антиоксидантной и антиканцерогенной активностью. Препараты на их основе используют в клинической практике в качестве антимикробных, противовоспалительных, желчегонных, диуретических, гипотензивных, вяжущих, слабительных, тонизирующих и адаптогенных средств при комплексной терапии [1, 6, 39, 44, 50, 62, 73 и др.].

Фармакотерапевтическое действие и применение препаратов. В качестве лекарственных средств и БАДов, часто в сборах, используют измельченное сырье (10,0:200 мл), настойки и экстракты *Hyperici herba*. Травя зверобоя относится к растительному сырью, содержащему БАС антрацен-производные и флавоноиды, которые оказывают преимущественно противомикробное действие. **Фармакотерапевтическая группа:** вяжущее, антисептическое, противовоспалительное, антидепрессивное средство [45, 65, 68].

Препараты зверобоя в России применяются широко, но в качестве официальных лекарственных средств они используются в настоящее время ограниченно [45]. Это связано, по-видимому, со снижением эффективности препаратов вследствие варьирования содержания БАС в растительном сырье в экологических градиентах и в зависимости от сроков сбора [5, 37, 51, 53], из-за недостаточного контроля доброкачественности сырья, а также обусловлено токсичностью и побочными эффектами препаратов [6, 13, 36, 45, 54, 68]. Траву зверобоя с успехом используют в клинической практике при терапии ряда заболеваний.

Терапия заболеваний кожи и слизистых оболочек. Название «зверобой» происходит от казахского «джебрай» – целитель ран. Препарат «Новоиманин», снятый в настоящее время с производства, и настойки применяются наружно для лечения инфицированных ран, ожогов, пиодермитов, ринитов, фарингитов и гайморитов, при заболеваниях полости рта: парадонитах, стоматитах для полоскания и смазывания десен [2, 7, 9, 25, 32, 40, 45, 58, 63, 68, 79]. Были получены положительные результаты при комплексном лечении туберкулеза легких и ларингита при ингаляции данным препаратом [9].

Использование при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени. При клинических испытаниях препараты давали положительный результат: микроклизмы – при постдизентерийном колите, дисбактериозе [20, 52, 57], настойки – при хронических гастритах; они усиливают отток желчи, восстанавливают нормальную перистальтику, улучшают венозный отток [19, 20, 45, 52, 58, 60]. Настой обладает гепатопротекторными свойствами [46, 60]. Сухой экстракт «Сибектан» применяется как желчегонное и гепатопротекторное средство [28, 31].

Настойка применяется в клинике как дополнительное средство для лечения сахарного диабета [57, 63, 78]. Трава входит в состав противодиабетических сборов (Арфазетин, Бруснивер, Лидия 1, 2, 3 [49], Мирфазин [35]), обладающих диуретическим, антимикробным и противовоспалительным действием.

Настойка используется в клинической практике для лечения урологических болезней: нефрита, циститу, уретрита; после урологических операций в качестве противовоспалительного средства; препараты оказывают диуретическое действие [1, 57, 63, 70]. На базе Башкирского государственного медицинского университета осуществлен выпуск опытной партии пенообразующих вагинальных таблеток с полиэкстрактом зверобоя сухим для применения в гинекологической практике [67].

Препараты применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, оказывают капилляроукрепляющее действие [34, 58, 72], обусловленное Р-витаминной активностью гиперозида (галактозид кверцетина). В Болгарии был выпущен катехиновый препарат «Пефлавит», обладающий Р-витаминной активностью и уменьшающий проницаемость сосудов [43, 58].

Препараты зверобоя в России давно применяли как успокаивающее средство [42], в настоящее время интерес к ним как антидепрессивным средствам актуализируется. Они обладают седативными и антидепрессивными свойствами, обусловленными гиперацином и гиперфоринном [4, 36]; повышают адаптацию психоэмоциональной сферы, успокаивающе влияют на сердечно-сосудистую систему, что подтверждено метаанализами. Препараты используются как вспомогательное антидепрессивное средство для коррекции поведения, терапии нетяжелых депрессивных состояний и бессонницы, отличаются большей безопасностью и переносимостью [13, 21, 36, 64, 66, 84, 85]. Применяемые в комплексной терапии экстракты травы: Гелариум Гиперикум [8], Де-

прим, Зверобой, Негрустин, Триосон, Ярсин 300 и др. [55, 31, 68]. Водный экстракт оказывает отрезвляющее действие при алкогольном отравлении [47, 57].

Препараты на основе зверобоя, в том числе эфирное масло, активны в отношении стафилококка, устойчивого к пенициллину, стрептококка, сальмонелл и шигелл [50, 78, 84]. Летучие фракции и сок обладают протистоцидным и бактериостатическими свойствами [14, 58]. Действующие вещества зверобоя проявляют активность в отношении вирусов гриппа, герпеса, гепатита В [41, 83, 86], гиперацины – в отношении ВИЧ [48, 57].

В эксперименте (крысы, мыши) водный экстракт обладал радиопрофилактическими и радиотерапевтическими свойствами, защищал от лучевого поражения костный мозг и тонкую кишку [24, 61]. У флавоноидов, в том числе содержащихся в траве зверобоя, выявлено иммуностропное [7, 16, 38, 39, 50, 83], антиоксидантное [39, 73, 83] и антиканцерогенное [24, 39, 44, 51, 83] действие и изучена их фармакодинамика. В исследованиях на бактериальных культурах патентованного экстракта «Аурон» (сбор) выявлена митотическая, фагоцитарная, антибактериальная и антиоксидантная активность [50]. Сбор и бальзам обладают антибластической и адаптогенной активностью [51]. В эксперименте (крысы, мыши) водный экстракт вызывал усиление неспецифических факторов иммунитета [61]. Фенольные соединения корректируют иммунный ответ при ожогах [16].

Трава зверобоя входит в состав горьких настоек (Зверобой, Бальзам, рецептур вермутов), может применяться для консервации пищевых продуктов. В ветеринарии используется как антигельминтное средство. Ядовита для животных вследствие фотосенсибилизации. Используется для окраски шерсти и тканей в золотистые и зеленые цвета. Медонос, перганос [58].

Побочные эффекты препаратов. Фотосенсибилизирующее действие гиперацинов обуславливает их токсичность: препараты зверобоя повышают чувствительность к солнечным лучам, способны вызвать фотодерматозы, диспепсические явления, запоры [13, 45, 58, 76 и др.]. Гормоноподобные стеринны, возможно, также определяют побочные эффекты препаратов [54]. Противопоказания: беременность, лактация, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, запоры неврогенного и эндокринного характера, сочетание с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) [80] и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) из класса антидепрессантов [31, 45, 68].

Выводы. Компонентный состав зверобоя травы (*Hyperici herba*) фармакопейного лекарственного растения *Hypericum perforatum* L. достаточно полно изучен в пределах всего евроазиатского ареала вида. Основными биологически активными соединениями сырья являются растительные пигменты: антраценпроизводные антрахиноны (гиперин, псевдогиперин) и флавоноиды (рутин, бисапигенин, кверцетин и его производные), фенилпропаноиды (кофейная, хлорогеновая кислоты) и флороглюцин гиперфорин, имеющие широкий диапазон фармакологического действия. Из них активные вещества гиперин, гиперфорин и гиперозид (гиперин, или галактозид кверцетина) отождествляются с названием растения *Hipericum*, в котором они вырабатываются, что характеризует родоспецифичность популярного лекарственного растения зверобоя.

Результаты современных фармакогностических и фармакологических исследований *Hyperici herba* обуславливают целесообразность клинических испытаний препаратов на основе зверобоя и их использования в большом терапевтическом диапазоне при комплексном лечении. Трава зверобоя является перспективным источником сырья для получения антибактериальных,

противовирусных, противовоспалительных, вяжущих, диуретических, антидепрессивных, антиоксидантных, антиканцерогенных, иммуностропных и адаптогенных средств.

Литература

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. 2012. № 4. С. 61–78.
2. Айзема́н Б.Е., Дербенцова Н.А. Антимикробные препараты из зверобоя. Киев: Наукова думка, 1976. 156 с.
3. Аллюкина Л.С. Содержание флавоноидов у некоторых видов зверобоя // Биохимия обмена веществ и продуктивность растений: сб. ст. Алма-Ата: Наука, 1970. С. 161–169.
4. Анальгезирующее действие флавоноидов *Rhododendron luteum* Sweet, *Hypericum perforatum* L., *Lespedeza bicolor* Turcz. и *L. hedysaroides* (Pall.) Kitag / Е.А. Васильченко, Л.Н. Васильева, Н.Ф. Комиссаренко и др. // Растительные ресурсы. 1986. Т. 22, вып. 1. С. 12–21.
5. Баяндина И.И. Изменчивость содержания биологически активных веществ у интродукционных популяций зверобоя продырявленного в сравнении с сортом Золото долины // Сибирский экологический журнал. 1999. № 3. С. 104.
6. Ботанико-фармакогностический словарь: справ. пособие / К.Ф. Блинова, Н.А. Борисова, Г.Б. Гортинский и др.; под ред. К.Ф. Блиновой, Г.П. Яковлева. М.: Высш. шк., 1990. 272 с.
7. Волосовец П.С., Резник С.Р. Новоиманин – стимулятор иммуногенеза // Фитонциды: тез. докл. VII совещ. по проблеме фитонцидов. Киев: Наукова думка, 1972. С. 203–205.
8. Гелариум Гиперикум при лечении депрессий в общесоматической сети / М.Ю. Дробижев, А.Л. Сыркин, М.Г. Полтавская, М.Б. Печерская // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4, № 5. С. 198–199.
9. Герасимов А.И. Об эффективности применения новоиманина при ингаляции в комплексном лечении туберкулеза легких и туберкулезного ларингита // Фитонциды: тез. докл. VII совещ. по проблеме фитонцидов. Киев: Наукова думка, 1972. С. 225–226.
10. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов // Фармация. 1990. № 2. С. 75–78.
11. Государственная Фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: в 4 т. 14-е изд. М.: МЗ РФ, 2018. Т. 4. С. 5188–7016. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.08.2019).
12. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. Вып. 2. 11-е изд. М.: Медицина, 1990. 400 с.
13. Грицай А.В., Томах Н.В. Применение экстракта зверобоя в комплексной терапии психоэмоциональных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью // Практикующему неврологу (To Practicing Neurologist). 2012. № 2(48). С. 202–204.
14. Громова Н.М. Фармакогностическое изучение европейских видов зверобоя *Hypericum perforatum* L. и *H. quadrangulum* L.: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. М., 1952. 14 с.
15. Губанов И.А., Крылова И.А., Тихонова В.Л. Дикорастущие полезные растения СССР. М.: Мысль, 1976. 360 с.
16. Евстафеева Т.А. Иммунофармакологическая характеристика зверобоя продырявленного: автореф. дис. ...канд. биол. наук. Уфа, 1994. 26 с.
17. Жебелева Т.И. Некоторые данные биохимического анализа зверобоев Предуралья // Ученые записки Пермского университета. 1976. Вып. 6, № 336. С. 114–115.
18. Жебелева Т.И., Теслов С.В., Глумов Г.А. Сравнительный люминесцентно-хроматографический анализ некоторых видов зверобоя южного Предуралья // Научные труды Пермского медицинского института. 1975. Вып. 8. С. 89–94.
19. Зайцева М.М. Влияние зверобоя обыкновенного на ЖКТ // Здравоохранение Белоруссии. 1966. № 5. С. 23–25.
20. Земцова Г.Н., Шварц В.Я. Эффективность фитотерапии в комплексном лечении больных постдизентерийным колитом // 2-я респ. конф. по мед. ботанике. Киев, 1988. С. 353–354.
21. Зими́на Л.Н. Фармакогностическое исследование по обоснованию создания антидепрессантных препаратов на основе травы зверобоя: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. Самара, 2011. 24 с.
22. Золотницкая С.Я., Акопян Г.О. О содержании витамина Е в некоторых растениях из флоры Армении // Бюллетень Ботанического сада. 1954. № 14. С. 75–92.
23. Исследование флавоноидов некоторых видов зверобоя / К.К. Шакирова, В.А. Бандюкова, Х.Х. Халматов и др. // Материалы юбил. респ. науч. конф. фармацевтов, посвящ. 50-летию образования СССР. Ташкент, 1972. С. 40–41.

24. Кабиев О.К., Балмуханов С.Б. Природные фенолы перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений. М.: Медицина, 1975. 189 с.
25. Кириллюк Ж.И. Экспериментальное обоснование применения препаратов зверобоя и каланхоэ при лечении инфицированных ран // Вестник хирургии. 1978. № 4. С. 126–130.
26. Китанов Г.М. Фитохимическое изучение и анализ видов *Hypericum* L., произрастающих в Болгарии // Растительные ресурсы. 1988. Т. 24, вып. 1. С. 114–121.
27. Куленов М.К., Михайлова В.П. О флавоноидности некоторых растений флоры Казахстана // Вестник АН КазССР. 1974. № 12. С. 31–36.
28. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Флавоноиды надземной части *Hypericum perforatum* // Химия природных соединений. 2007. № 5. С. 512–513.
29. Кучеров Е.В., Каримова С.Г. Содержание биологически активных веществ в растениях флоры Башкирского Предуралья // Дикорастущие и интродуцируемые полезные растения в Башкирии. Уфа, 1974. Вып. 4. С. 61–88.
30. Лебедев А.В. Сравнительное фармакогностическое изучение официальных видов рода зверобой: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. Пермь, 2000. 22 с.
31. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / Г.А. Белодубровская, К.Ф. Блинова, В.В. Вандышев и др.; под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. СПб.: СпецЛит, 2004. 765 с.
32. Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР / под ред. М.А. Клюева, Э.А. Бабаяна. М.: Медицина, 1979. 352 с.
33. Лекарственные растения государственной фармакопеи. Фармакогнозия. Ч. 2. / И.А. Самылина, В.А. Северцев, А.А. Сорокина, В.А. Ермакова и др.; под ред. И.А. Самылиной, В.А. Северцева. М.: АНМИ, 2003. 534 с.
34. Лекарственные растения Сибири для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Казаринова, М.Н. Ломоносова, В.М. Триль и др. Новосибирск: Наука. Сиб.отд-е. 1991. 240 с.
35. Лобанова И.В. Исследования и стандартизация сбора, настоя и сухого экстракта «Мирфазин»: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02. М., 2001. 21 с.
36. Ломаченко Н.В., Баширова Р.М. Фармакологические свойства гиперина (обзор) // Итоги биологических исследований Башкирского университета за 1998 год. Уфа, 1999. Вып. 5. С. 105–108.
37. Ломаченко Н.В. Накопление фенольных соединений растением *Hypericum perforatum* L. в эколого-ценотических градиентах: дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 1998. 153 с.
38. Лоскутов И.А. Иммуностропная активность природных флавоноидов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1989. 23 с.
39. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов: (химия, биохимия, фармакология): руководство для врачей. СПб.: Лема, 2010. 428 с.
40. Максютин Н.П., Когет Т.А. Полифенолы травы *Hypericum perforatum* и препарата новоиманина // Химия природ. соедин. 1971. № 5. С. 363–367.
41. Манолова Н., Максимова В. Лечебные растения ингибиторы на вирусы. София, 1988. 148 с.
42. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. М.: Нива России, 1992. 477 с.
43. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей: в 2 т. 8-е изд. М.: Медицина, 1977. Т. 1. 624 с.; Т.2. 560 с.
44. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов / Г.А. Белицкий, К.И. Курсанов, Е.А. Лесовская, М.Г. Якубовская // Успехи молекулярной онкологии. 2014. Т. 1, № 1. С. 56–58.
45. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 656 с.
46. Николаева В.Г. Растения, применяемые народами СССР при заболеваниях печени и желчевыводящих путей // Растительные ресурсы. 1977. Т. 13, вып. 2. С. 396–403.
47. Отрезвляющее действие водного экстракта зверобоя продырявленного при остром алкогольном отравлении / Ю.Н. Добровольский, В.В. Диордийчук, В.В. Войтенко и др. // 2-я респ. конф. по мед. ботанике. Киев, 1988. С. 347–348.
48. Отходы зверобоя продырявленного как источник биологически активных веществ / И.Г. Левашова, В.И. Сокирко, В.П. Жданова, Л.В. Шатунова // 3-я укр. конф. по мед. ботанике: в 2 ч. Киев, 1992. Ч. 1. С. 90.
49. Пат. 2000802 Российская Федерация. МКИ 5 А 61 К 35/78. Сбор лекарственных трав для лечения сахарного диабета «Лидия 1, 2, 3» / А.Г. Пономарева, Д.И. Поверин (РФ). № 5064868/14; заявл. 08.10.1992; опубл. 15.10.1993. Бюл. № 37-38. 4 с.
50. Пат. 2008913. Российская Федерация. МПК А 61 К 35/78. Биологически активное вещество, обладающее противомикробной, фагоцитарной, митотической и антиоксидантной активностью / Б.А. Макеев, А.И. Леонтьев (РФ). № 5067631/14; заявл. 28.09.1992; опубл. 15.03.94; Бюл. № 5. 12 с.

51. Пат. № 2008909. Российская Федерация. МКИ 5 А 61 К 35/78. Вещество, обладающее антибластической активностью / Н.И. Кашкин, Т.Н. Забелина (РФ). № 4668116/14; заявл. 07.04.1989; опубл. 15.03.94. Бюл. № 5. 10 с.
52. Плахова Н.Б. Сравнительное действие дубильных растений, произрастающих в Сибири, на дизентерийную группу бактерий // Фармакология и токсикология. 1954. Т. 17, № 4. С. 39–42.
53. Правдивцева О.Е., Куркин В.А. Сравнительное исследование химического состава надземной части некоторых видов *Hypericum perforatum* L. // Химия растительного сырья. 2009. № 1. С. 79–82.
54. Правдивцева О.Е., Куркин В.А. Стерины надземной части зверобоя продырявленного // Химия растительного сырья. 2011. № 4. С. 333–334.
55. Правдивцева О.Е., Куркин В.А. Исследование химического состава надземной части *Hypericum perforatum* L. // Медицинский альманах. 2012. № 5(24). С. 204–206.
56. Ражинский Д.К. Действующие вещества зверобоя обыкновенного // Труды АН ЛитССР. Сер. В. Вильнюс. 1971. Т. 1, № 54. С. 89–98.
57. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Ч. 1. Семейства Lycopodiaceae–Euphorbiaceae, ч. 2. Дополнения к 1–7 т. / отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.: Мир и семья-95, 1996. 571 с.
58. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Ranales–Thymelaeaceae / отв. ред. П.Д. Соколов. Л.: Наука, 1986. 336 с.
59. Редько И.Г., Ефимова Т.В., Халматов Х.Х. Соки свежей травы зверобоя и грыжника // Материалы юбил. респ. науч. конф. фармацевтов, посвящ. 50-летию образования СССР. Ташкент, 1972. С. 86–87.
60. Румянцев Ж.И., Гудивок Я.С. Поиски гепатопротекторов среди препаратов растительного происхождения // Растительные ресурсы. 1993. Т. 29, вып. 1. С. 88–97.
61. Смышляева А.В., Кудряшов Ю.Б. Модификация лучевого поражения животных экстрактом *Hypericum perforatum* L. Сообщ. 1 // Биологические науки. 1992. № 4. С. 7–9.
62. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. М.: МИА, 2000. 965 с.
63. Таланов В.В., Трусов В.В., Филимонов М.А. Лекарственные растения – больному сахарным диабетом. Казань: Изд-во Казан. мед. ун-та, 1992. 48 с.
64. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / Т. Багхай, Д. Болдуин, Б. Барретт, П. Бауманн и др.: пер. под ред. В.Н. Краснова. М.: Моск. НИИ психиатрии Росздрава, 2008. 216 с.
65. Тихонов В.Н., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н. Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты. Ч. 2. Томск: Сибирский гос. мед. ун-т, 2004. 148 с.
66. Ушкалова А.В., Илларионова Т.С. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения // Фарматека. 2007. № 20. С. 10–14.
67. Файзуллина Р.Р. Фитохимическое изучение зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) флоры Башкортостана и перспективы создания на его основе новых лекарственных средств: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. Уфа, 2005. 21 с.
68. Фармакогнозия / Е.В. Жохова, М.Ю. Гончаров, М.Н. Повыдыш, С.В. Деренчук и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 544 с.
69. Халматов Х.Х. Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана. Ташкент: Госиздат Узб. ССР, 1964. 279 с.
70. Халматов Х.Х. Растения Узбекистана с диуретическим действием. Ташкент: Медицина. Узб. ССР, 1979. 180 с.
71. Халматов Х.Х. Фитохимическое изучение некоторых среднеазиатских видов зверобоя: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. Ташкент, 1948. 6 с.
72. Чаплинская М.Г. Фитохимическое исследование травы зверобоя и изготовление из нее фармакологических препаратов: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. Львов, 1959. 13 с.
73. Яшин Я.И., Веденин А.Н., Яшин А.Я. Лекарственные препараты, лекарственные растения и БАДы с антиоксидантной активностью // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т. 17, № 3. С. 496–505.
74. Betty R.C., Trikojus V.M. *Hypericum* and a non-fluorescent photosensitive pigment from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Austral. J. Exptl. Biol. and MED. Sci.*, 1943, vol. 21, pp. 175–182.
75. Brockmann H., Pampus G. Die Isolierung des Pseudohypericins. *Naturwissenschaften*, 1954, Jg. 41, H. 4, S. 86–87.
76. Chaloupka R. The effect of hypericin and hypocrellin-A on lipid membranes and membrane potential of 3T3 fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, vol. 1418, pp. 39–47.
77. Baser K.H.C., Ozek T., Nuriddinov H.R., Demirci A.B. Essential oils of two *Hypericum* species from Uzbekistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, vol. 38, no. 1, pp. 54–57.

78. Gheorgia A., Jonescu-Matiu E., Boteanu S. Contributii la studiul uleiurilor esentiale izolate din *Hypericum perforatum* L. si *H. acutum* L. Comun. bot. (RSR), 1969, vol. 8, pp. 119–124.
79. Hobbs C., Johns St. Wort *Hypericum perforatum* L. *Herbal Gram.*, 1989, no. 18, pp. 24–33.
80. Demisch L., Holz J., Gollink B., Kaczmarzyk P. Identification of selective MAO type A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (hyperforat). *Pharmacopsychiatry*, 1989, vol. 22, no. 5, p. 194.
81. Mathis C., Ourisson G. Etude chimio-taxonomique du genre *Hypericum*. *Phytochemistry*, 1964, vol. 3, no. 1, pp. 115–131.
82. Michaluk A. Badania nad flavonoidami w gatunkach rodzaju *Hypericum* L.: Leukoantocyjanidyny w *Hypericum perforatum* L. *Diss. pharm. PAN*, 1961, vol. 13, no. 1, pp. 81–87.
83. Middleton E.Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998, vol. 439, pp. 175–182.
84. Muller W.E., Singer A., Wonnemann M. Hyperforin – antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry*, 2001, vol. 34, no. 1, pp. 98–102.
85. Biber A., Fischer H., Romer A., Chatterjee S.S. Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 1998, vol. 31, no. 1, pp. 36–43.
86. Parvez M.K., Rehman T., Alam P., Alqasoumi S.I. et al. Plant-derived antiviral drugs as novel hepatitis B virus inhibitors: Cell culture and molecular docking study. *Saudi Pharm J.*, 2019, vol. 27, no. 3, pp. 389–400.

НАЛИМОВА НАТАЛИЯ ВЕНЕДИКТОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalya_rgsu@mail.ru).

ЕФЕЙКИНА НАДЕЖДА БОРИСОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (efeykina@mail.ru).

N. NALIMOVA, N. EFEYKINA

THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN *HYPERICUM PERFORATUM* L. AND THE PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECT OF DRUGS BASED ON IT (REVIEW)

Keywords: Pharmacopoeia plant, active substances, hypericin, flavonoids, hyperforin, sterols, pharmacological activity, pharmacotherapeutic range.

The aim of this work was to present the results of generalizing literature data on the chemical composition, pharmacotherapeutic effect of biologically active substances of the plant *Hypericum perforatum* L. and the spectrum of phytopreparations use in the clinical practice. The chemical composition of St. John's wort (*Hyperici herba*) is studied quite fully within the Eurasian natural habitat of the species, more than 80 components were isolated. The main biologically active compounds of raw materials are anthracene derivatives (hypericin), flavonoids (rutin, quercetin, hyperoside), phenylpropanoids (chlorogenic acid) and phloroglucinol hyperforin, which have a wide range of pharmacological actions and characterizing a species-specificity of the plant *Hypericum* L.. Photosensitizing hypericins and hormone-like sterols determine side effects of St. John's wort preparations. The results of pharmacognostic and pharmacological studies determine feasibility of clinical trials using St. John's wort preparations and their use in a large therapeutic range in complex treatment of diseases. St. John's wort herb is a promising source of raw materials for antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, astringent, diuretic, antidepressant, antioxidant, anticarcinogenic, immunotropic and adaptogenic agents.

References

1. Azarova O.V., Galaktionova L.P. Flavonoidy: mekhanizm protivovospalitel'nogo deistviya [Flavonoids: a mechanism of anti-inflammatory action]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of Plant Raw Material], 2012, no. 4, pp. 61–78.
2. Aizeman B.E., Derbentsova N.A. Antimikrobnye preparaty iz zveroboya [Antimicrobial preparations from Hypericum]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1976, 156 p.
3. Alyukina L.S. Soderzhanie flavonoidov u nekotorykh vidov zveroboya [The content of flavonoids in some species of Hypericum]. *Biokhimiya obmena veshchestv i produktivnost' rastenii* [Biochemistry of metabolism and plant productivity]. Alma-Ata, Nauka Publ., 1970, pp. 161–169.
4. Vasil'chenko E.A., Vasil'eva L.N., Komissarenko N.F. Anal'geziruyushchee deistvie flavonoidov *Rhododendron luteum* Sweet, *Hypericum perforatum* L., *Lespedeza bicolor* Turcz. i *L. hedysaroides* (Pall.) Kitag

[The analgesic effect of flavonoids Rhododendron luteum Sweet, Hypericum perforatum L., Lespedeza bicolor Turcz.]. *Rastitel'nye resursy* [Plant Resources and Environment], 1986, vol. 22, iss. 1, pp. 12–21.

5. Bayandina I.I. *Izmenchivost' sodержaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv u introduktsionnykh populyatsii zveroboya prodyryavlennogo v sravnenii s sortom Zolotodolinskim* [Variability of the content of biologically active substances in the introduction populations of Hypericum perforatum in comparison with the variety Zolotodolinsky]. *Sibirskii ekologicheskii zhurnal* [Siberian Journal of Ecology], 1999, no. 3, p. 104.

6. Blinova K.F., Borisova N.A., Gortinskii G.B., Grushvitskii I.V. *Botaniko-farmakognosticheski slovar': spravochnoe posobie* [Botanical and pharmacognostic dictionary: reference guide]. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1990, 272 p.

7. Volosovets P.S., Reznik S.R. *Novoimanin – stimulyator immunogeneza* [Novoimanin – a stimulator of immunogenesis]. *Fitontsity* [Volatile]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1972, pp. 203–205.

8. Drobizhev M.Yu., Syrkin A.L., Poltavskaya M.G., Pecherskaya M.B. *Gelarium Giperikum pri lechenii depressii v obshchesomaticheskoi seti* [Gelarium Hypericum in the treatment of depression in the somatic network]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya* [Psychiatry and Clinical Psychopharmacology], 2002, vol. 4, no. 5, pp. 198–199.

9. Gerasimov A. I. *Ob effektivnosti primeneniya novoimanina pri ingalyatsii v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkikh i tuberkuleznogo laringita* [On the effectiveness of the use of novaimanin for inhalation in the complex treatment of pulmonary tuberculosis and tuberculous laryngitis]. *Fitontsity* [Volatile]. Kiev, Naukova dumka Publ., 1972, pp. 225–226.

10. Gordienko A.D. *Gepatoprotekturnyi mekhanizm deistviya flavonoidov* [Hepatoprotective mechanism of action of flavonoids]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 1990, no. 2, pp. 75–78.

11. *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii: Ministerstvo zdoravookhraneniya RF: v 4 t. 14-e izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: Ministry of Health of the Russian Federation. 4 vols. 14th ed.]. Moscow, 2018, vol. 4, pp. 5188–7016. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (Accessed 1 August 2019)

12. *Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Obshchie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e: Ministerstvo zdoravookhraneniya SSSR. Vyp. 2. 11-e izd* [State Pharmacopoeia of the USSR. General methods of analysis. Medicinal plant raw materials: Ministry of Health of the USSR. Issue 2. 11th ed.]. Moscow, Medicine Publ., 1990, 400 p.

13. Gritsai A.V., Tomakh N.V. *Primenenie ekstrakta zveroboya v kompleksnoi terapii psiko-emotsional'nykh rasstroistv u patsientov s gipertonicheskoi bolezn'yu* [The use of Hypericum extract in the complex treatment of psychoemotional disorders in patients with hypertension]. *Praktikuyushchemu nevrologu* [To Practicing Neurologist], 2012, no. 2(48), pp. 202–204.

14. Gromova N.M. *Farmakognosticheskoe izuchenie evropeiskikh vidov zveroboya Hypericum perforatum L. i H. quadrangulum L.: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [Pharmacognostic study of European Hypericum species Hypericum perforatum L. and H. quadrangulum L. Abstract of PhD thesis]. Moscow, 1952, 14 p.

15. Gubanov I.A., Krylova I.A., Tikhonova V.L. *Dikorastushchie poleznye rasteniya SSSR* [Wild useful plants of the USSR]. Moscow, Mysl Publ., 1976, 360 p.

16. Evstafeeva T.A. *Immunofarmakologicheskaya kharakteristika zveroboya prodyryavlennogo: avtoref. dis. ...kand. biol. nauk* [Immunopharmacological characteristics of Hypericum perforatum. Abstract of PhD thesis]. Ufa, 1994, 26 p.

17. Zhebeleva T.I. *Nekotorye dannye biokhimicheskogo analiza zveroboev Predural'ya* [Immunopharmacological characteristics of Hypericum perforatum]. *Uchenye zapiski Permskogo universiteta* [Scientific papers of the Perm University], 1976, iss. 6, no. 336, pp. 114–115.

18. Zhebeleva T.I., Teslov S.V., Glumov G.A. *Sravnitel'nyi lyuminescentno-khromatograficheskii analiz nekotorykh vidov zveroboya yuzhnogo Predural'ya* [Comparative luminescence-chromatographic analysis of some species of Hypericum in the southern Urals]. *Nauchnye trudy Permskogo meditsinskogo instituta* [Scientific papers of the Perm Medical Institute], 1975, iss. 8, pp. 89–94.

19. Zaitseva M.M. *Vliyaniye zveroboya obyknovennogo na ZhKT* [The effect of Hypericum perforatum on the digestive tract]. *Zdoravookhraneniye Belorussii* [Health of Belarus]. 1966, no. 5, pp. 23–25.

20. Zemtsova G.N., Shvarts V.Ya. *Effektivnost' fitoterapii v kompleksnom lechenii bol'nykh postdizenteriyam kolitom* [The effectiveness of herbal medicine in the complex treatment of patients with post-dysenteric colitis]. *2-ya respublikanskaya konferentsiya po meditsinskoj botanike* [Proc. of 2nd Republican Conf. on Medical Botany]. Kiev, 1988, pp. 353–354.

21. Zimina L.N. *Farmakognosticheskoe issledovanie po obosnovaniyu sozdaniya antidepressantnykh preparatov na osnove travy zveroboya: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [Pharmacognostic study to justify the creation of antidepressant drugs based on hypericum herb. Abstract of PhD thesis]. Samara, 2011, 24 p.

22. Zolotnitskaya S.Ya., Akopyan G.O. *O sodержanii vitamina E v nekotorykh rasteniyakh iz flory Armenii* [On the content of vitamin E in some plants from the flora of Armenia]. *Byulleten' Botanicheskogo sada AN ArmSSR* [Bulletin of the Botanical Garden of AN ArmSSR.], 1954, no. 14, pp. 75–92.

23. Shakirova K.K., Bandyukova V.A., Khalmatov Kh.Kh. *Issledovanie flavonoidov nekotorykh vidov zveroboya* [The study of flavonoids of some species of hypericum]. *Materialy yubileinoi*

respublikanskoj nauchnoj konferentsii farmatsevtov [Proc. of the Anniversary Republican Conf. of Pharmacists]. Tashkent, 1972, pp. 40–41.

24. Kabiev O.K., Balmukhanov S.B. *Prirodnye fenoly perspektivnyi klass protivopukhholevykh i radiopotentsiiruyushchikh soedinenii* [Natural phenols are a promising class of antitumor and radiopotentiating compounds]. Moscow, Medicine Publ., 1975, 189 p.

25. Kirilyuk Zh.I. *Ekspperimental'noe obosnovanie primeneniya preparatov zveroboya i kalankhoe pri lechenii infitsirovannykh ran* [An experimental justification for the use of Hypericum and Kalanchoe preparations in the treatment of infected wounds]. *Vestnik khirurgii* [Bulletin of Kyrgyzstan], 1978, no. 4, pp. 126–130.

26. Kitanov G.M. *Fitokhimicheskoe izuchenie i analiz vidov Hypericum L., proizrastayushchikh v Bolgarii* [Phytochemical study and analysis of Hypericum L. species growing in Bulgaria]. *Rastitel'nye resursy* [Plant Resources and Environment]. 1988, vol. 24, iss. 1, pp. 114–121.

27. Kukenov M.K., Mikhailova V.P. *O flavonoidnosti nekotorykh rastenii flory Kazakhstana* [About the flavonoid of some plants of the Kazakhstan flora]. *Vestnik AN Kazakhskoi SSR* [Bulletin of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR], 1974, no. 12, pp. 31–36.

28. Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E. *Flavonoidy nadzemnoi chasti Hypericum perforatum* [Flavonoids of the aboveground part of Hypericum perforatum]. *Khimiya prirodnikh soedinenii* [Chemistry of Natural Compounds]. 2007, no. 5, pp. 512–513.

29. Kucherov E.V., Karimova S.G. *Soderzhanie biologicheski aktivnykh veshchestv v rasteniyakh flory Bashkirskogo Predural'ya* [The content of biologically active substances in plants of the flora of the Bashkir Urals]. *Dikorastushchie i introdutsiruemye poleznye rasteniya v Bashkirii* [Wild and introduced useful plants in Bashkiria]. Ufa, 1974, iss. 4, pp. 61–88.

30. Lebedev A.V. *Sravnitel'noe farmakognosticheskoe izuchenie ofitsial'nykh vidov roda zveroboi: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [Comparative pharmacognostic study of official species of the genus Hypericum. Abstract of PhD thesis]. Perm, 2000, 22 p.

31. Belodubrovskaya G.A., Blinova K.F., Vandyshev V.V. *Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e. Farmakognosiya* [Medicinal plant raw material. Pharmacognosy]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2004, 765 p.

32. Klyueva M.A., Babayana E.A. *Lekarstvennye preparaty, razreshennye k primeneniyu v SSSR* [Drugs permitted for use in the USSR]. Moscow, Medicine Publ., 1979, 352 p.

33. Samylina I.A., Severtsev V.A., Sorokina A.A., Ermakova V.A. *Lekarstvennye rasteniya gosudarstvennoi farmakopei. Farmakognosiya. Ch. 2* [Medicinal plants of the State Pharmacopoeia. Pharmacognosy. Part 2]. Moscow, ANMI Publ., 2003, 534 p.

34. Kazarinova N.V., Lomonosova M.N., Tril' B.M. *Lekarstvennye rasteniya Sibiri dlya lecheniya serdechno-sosudistyykh zabolevanii* [Medicinal plants of Siberia for the treatment of cardiovascular diseases]. Novosibirsk, Nauka Siberian branch Publ., 1991, 240 p.

35. Lobanova I.V. *Issledovaniya i standartizatsiya sbora, nastoya i sukhogo ekstrakta «Mirfazin»*. *Avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [Research and standardization of the collection, infusion and dry extract "Mirfazin". Abstract of PhD thesis]. Moscow, 2001, 21 p.

36. Lomachenko N.V., Bashirova P.M. *Farmakologicheskie svoistva giperitsina (obzor)* [Pharmacological properties of hypericin (review)]. *Itogi biologicheskikh issledovaniy Bashkirskogo universiteta za 1998 god* [Results of biological research at Bashkir University in 1998]. Ufa, 1999, iss. 5, pp. 105–108.

37. Lomachenko N.V. *Nakoplenie fenol'nykh soedinenii rasteniy Hypericum perforatum L. v ekologo-tsenoticheskikh gradientakh: dis. ... kand. biol. nauk* [The accumulation of phenolic compounds by the plant Hypericum perforatum L. in ecological coenotic gradients. PhD thesis]. Ufa, 1998, 153 p.

38. Loskutov I.A. *Immunotropnaya aktivnost' prirodnikh flavonoidov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Immunotropic activity of natural flavonoids. Abstract of PhD thesis]. Chelyabinsk, 1989, 23 p.

39. Makarova M.N., Makarov V.G. *Molekulyarnaya biologiya flavonoidov: (khimiya, biokhimiya, farmakologiya: rukovodstvo dlya vrachei)* [Molecular biology of flavonoids: chemistry, biochemistry, pharmacology: a guide for doctors]. St. Petersburg, Lema Publ., 2010, 428 p.

40. Maksyutina N.P., Koget T.A. *Polifenoly travy Hypericum perforatum i preparata novoimanina* [Polyphenols of the herb Hypericum perforatum and the drug Novoimanina]. *Khimiya prirodnikh soedinenii* [Chemistry of Natural Compounds], 1971, no. 5, pp. 363–367.

41. Manolova N., Maksimova V. *Lechebni rasteniya v narodnoi meditsine* [Medicinal plants virus inhibitors]. Sofiya, 1988, 148 p.

42. Makhlayuk V.P. *Lekarstvennye rasteniya v narodnoi meditsine* [Medicinal plants in traditional medicine]. Moscow, Niva Rossii Publ., 1992, 477 p.

43. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva: Posobie po farmakoterapii dlya vrachei: v 2 t. 8-e izd* [Medicines: A guide to pharmacotherapy for doctors. 2 vols. 8th ed.]. Moscow, Medicine Publ., 1977, vol. 1, 624 p.; vol. 2, 560 p.

44. Belitskii G.A., Kirsanov K.I., Lesovskaya E.A., Yakubovskaya M.G. *Mekhanizmy antikantserogennogo deistviya flavonoidov* [Mechanisms of the anticarcinogenic effect of flavonoids]. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii* [Advances in Molecular Oncology], 2014, vol. 1, no. 1, pp. 56–58.

45. Murav'eva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. *Farmakognosiya. 4-e izd., pererab. i dop* [Pharmacognosy. 4th ed., revised and suppl.]. Moscow, Medicine Publ., 2002, 656 p.

46. Nikolaeva V.G. *Rasteniya, primenyaemye narodami SSSR pri zabolevaniyakh pecheni i zhelcheyvodyashchikh putei* [Plants used by the peoples of the USSR in diseases of the liver and biliary tract]. *Rastitel'nye resursy* [Plant Resources and Environment], 1977, vol. 13, issue 2, pp. 396–403.
47. Dobrovolskiy Yu.N., Diordichuk V.V., Voitenko V.V. *Otrezlyayushchee deistvie vodnogo ekstrakta zveroboya prodyryavlennogo pri ostrom alkogol'nom otravlenii* [The sobering effect of an aqueous extract of *Hypericum perforatum* in acute alcohol poisoning]. *2-ya respublikanskaya konferentsiya po meditsinskoj botanike* [Proc. of 2nd Republican Conf. on Medical Botany]. Kiev, 1988, pp. 347–348.
48. Levashova I.G., Sokirko V.I., Zhdanova V.P., Shatunova L.V. *Otkhody zveroboya prodyryavlennogo kak istochnik biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Waste of *Hypericum perforatum* as a source of biologically active substances]. *3-ya ukr. konf. po med. botanike: v 2 ch.* [Proc. of 3rd Ukrainian Conf. on Medical Botany. 2 parts]. Kiev, 1992, part 1, pp. 90.
49. Ponomareva A.G., Poverin D.I. *Sbor lekarstvennykh trav dlya lecheniya sakharnogo diabeta «Lidiya 1, 2, 3»* [Collection of medicinal herbs for the treatment of diabetes mellitus «Lydia 1, 2, 3»]. Patent RF, no. 2000802, 1993.
50. Makeev B.A., Leont'ev A.I. *Biologicheskii aktivnoe veshchestvo, obladayushchee protivomikrobnymi, fagotsitarnymi, mitoticheski i antioksidantnymi aktivnost'yami* [Biologically active substance with antimicrobial, phagocytic, mitotic and antioxidant activity]. Patent RF, no. 2008913, 1994.
51. Kashkin N.I., Zabelina T.N. *Veshchestvo, obladayushchee antiblasticheskoj aktivnost'yami* [Antiblastic agent]. Patent RF, no. 2008909, 1994.
52. Plakhova N.B. *Sravnitel'noe deistvie dubil'nykh rastenii, proizrastayushchikh v Sibiri, na dizenteriiynykh gruppy bakterii* [The comparative effect of tannins plants in Siberia on the dysenteric group of bacteria]. *Farmakologiya i toksikologiya* [Pharmacology and Toxicology], 1954, vol. 17, no. 4, pp. 39–42.
53. Pravdivtseva O.E., Kurkin V.A. *Sravnitel'noe issledovanie khimicheskogo sostava nadzemnoi chasti nekotorykh vidov Hypericum perforatum L.* [Comparative study of the chemical composition of the aboveground parts of some species of *Hypericum perforatum* L.]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of Plant Raw Material], 2009, no. 1, pp. 79–82.
54. Pravdivtseva O.E., Kurkin V.A. *Steriny nadzemnoi chasti zveroboya prodyryavlennogo* [Sterols of the aboveground part of *Hypericum perforatum*]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of Plant Raw Material], 2011, no. 4, pp. 333–334.
55. Pravdivtseva O.E., Kurkin V.A. *Issledovanie khimicheskogo sostava nadzemnoi chasti Hypericum perforatum L.* [The study of the chemical composition of the aboveground part of *Hypericum perforatum* L.]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac], 2012, no. 5(24), pp. 204–206.
56. Razhinskaite D.K. *Deistvuyushchie veshchestva zveroboya obyknovennogo* [Active substances of *Hypericum perforatum*]. *Trudy Akademii Nauk Litovskoi SSR. Ser. V. Vil'nyus* [Bulletin of the Academy of Sciences of the Lithuanian SSR. Ser. V.]. 1971, vol. 1, no. 54, pp. 89–98.
57. Budantsev A.L. *Rastitel'nye resursy Rossii i soprodel'nykh gosudarstv: Ch.1. Semeistva Lycopodiaceae-Ephedraceae, ch. 2. Dopolneniya k 1–7 vol.* [Plant resources of Russia and neighboring states: Part 1. Families of Lycopodiaceae-Ephedraceae, Part 2. Supplements to 1-7 vol.]. St. Petersburg, Mir i semya-95 Publ., 1996, 571 p.
58. Sokolov P.D. *Rastitel'nye resursy SSSR: Tsvetkovye rasteniya, ikh khimicheskii sostav, ispol'zovanie; Semeistva Paeoniaceae-Thymelaeaceae* [Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Families Paeoniaceae-Thymelaeaceae]. Leningrad, Nauka Publ., 1986, 336 p.
59. Red'ko I.G., Efimova T.V., Khalmatov Kh.Kh. *Soki svezhei travy zveroboya i gryzhnika* [Juices of fresh herb *Hypericum* and *hernia*]. *Materialy yubileinoi respublikanskoi nauchnoi konferentsii farmatsevtov* [Proc. of the Anniversary Republican Conf. of Pharmacists]. Tashkent, 1972, pp. 86–87.
60. Rummyantseva Zh.I., Gudivok Ya.S. *Poiski gepatoprotektorov sredi preparatov rastitel'nogo proiskhozhdeniya* [Search for hepatoprotectors among herbal products]. *Rastitel'nye resursy* [Plant Resources and Environment], 1993, vol. 29, issue 1, pp. 88–97.
61. Smyshlyaeva A.V., Kudryashov Yu.B. *Modifikatsiya lucheвого porazheniya zhivotnykh ekstraktom Hypericum perforatum L. Soobshch. 1* [Modification of radiation injury to animals with *Hypericum perforatum* L. extract. Message 1]. *Biologicheskie nauki* [Biological Sciences], 1992, no. 4, pp. 7–9.
62. Sokolov S.Ya. *Fitoterapiya i fitofarmakologiya* [Herbal medicine and phytopharmacology]. Moscow, Medical News Agency Publ., 2000, 965 p.
63. Talanov V.V., Trusov V.V., Filimonov M.A. *Lekarstvennye rasteniya – bol'nomu sakharnomu diabētu. Uchebnoe posobie dlya subordinatov, internov, ordinatov* [Medicinal plants – for a patient with diabetes. The manual for subordinates, interns, residents]. Kazan, Kazan Medical University Publ., 1992, 48 p.
64. Thomas C. Baghai, David S. Baldwin, Barbara Barrett, Pierre Baumann. *Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on review of evidence. Neuropsychopharmacology*, 2007, vol. 10, pp. 1–207. doi: 10.1017/S146114557008255. (Russ. Krasnova V.N., ed. *Terapiya antidepressantami i drugie metody lecheniya depressivnykh rasstroistv: Doklad Rabochei grupy CINP na osnove obzora dokazatel'nykh dannykh*. Moscow, Moscow Research Institute of Psychiatry of Roszdrav Publ., 2008, 216 p.).
65. Tikhonov V.N., Kalinkina G.I., Sal'nikova E.N. *Lekarstvennye rasteniya, syr'e i fitopreparaty. Ch. 2* [Medicinal plants, raw materials and herbal remedies. Part 2]. Tomsk, Siberian State Medical University Publ., 2004, 148 p.

66. Ushkalova A.V., Illarionova T.S. *Effektivnost' i bezopasnost' antidepressivnykh i sedativnykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya* [Efficacy and safety of antidepressant and sedative products of plant origin]. *Farmateka* [Farmateka], 2007, no. 20, pp. 10–14.
67. Faizullina R.R. *Fitokhimicheskoe izuchenie zveroboya prodyryavlennogo (Hypericum perforatum L.) flory Bashkortostana i perspektivy sozdaniya na ego osnove novykh lekarstvennykh sredstv: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [The phytochemical study of *Hypericum perforatum* L. of Bashkortostan flora and the prospects for creating new drugs based on it. Abstract of PhD thesis]. Ufa, 2005, 21 p.
68. Zhokhova E.V., Goncharov M.Yu., Povydysh M.N. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 544 p.
69. Khalmatov Kh.Kh. *Dikorastushchie lekarstvennye rasteniya Uzbekistana* [Wild medicinal plants of Uzbekistan]. Tashkent, Uzbek SSR State Publ., 1964, 279 p.
70. Khalmatov Kh.Kh. *Rasteniya Uzbekistana s diureticheskim deistviem* [Plants of Uzbekistan with diuretic action]. Tashkent, Medicine Uzbek SSR Publ., 1979, 180 p.
71. Khalmatov Kh.Kh. *Fitokhimicheskoe izuchenie nekotorykh sredneaziatskikh vidov zveroboya: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [Phytochemical study of some Central Asian species of *Hypericum*. Abstract of PhD thesis]. Tashkent, 1948, 6 p.
72. Chaplinskaya M.G. *Fitokhimicheskoe issledovanie travy zveroboya i izgotovlenie iz nee farmakologicheskikh preparatov: avtoref. dis. ... kand. farmats. nauk* [Phytochemical study of *Hypericum* herb and the manufacture of pharmacological preparations from it. Abstract of PhD thesis]. Lviv, 1959, 13 p.
73. Yashin Ya.I., Vedenin A.N., Yashin A.Ya. *Lekarstvennye preparaty, lekarstvennye rasteniya i BADy s antioksidantnoi aktivnost'yu* [Medicines, medicinal plants and dietary supplements with antioxidant activity]. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy* [Sorption and chromatographic processes], 2017, vol. 17, no. 3, pp. 496–505.
74. Betty R.C., Trikojus V.M. *Hypericum* and a non-fluorescent photosensitive pigment from *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*). *Austral. J. Exp. Biol. MED. Sci.*, 1943, vol. 21, pp. 175–182.
75. Brockmann H., Pampus G. Die Isolierung des Pseudohypericins. *Naturwissenschaften*, 1954, Jg. 41, H.4, S. 86–87.
76. Chaloupka Roman. The effect of hypericin and hypocrellin-A on lipid membranes and membrane potential of 3T3 fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, vol. 1418, pp. 39–47.
77. Baser K.N.S., Ozek T., Nuriddinov H.R., Demirci A.B. Essential oils of two *Hypericum* species from Uzbekistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, vol. 38, no. 1, pp. 54–57.
78. Gheorgia A., Jonescu-Matiu E., Boteanu S. Contributii la studiul uleiurilor esentiale izolate din *Hypericum perforatum* L. si *H. acutum* L. *Comun. bot. (RSR)*, 1969, vol. 8, pp. 119–124.
79. Hobbs C., Johns St. Wort *Hypericum perforatum* L. *Herbal Gram.*, 1989, no. 18, pp. 24–33.
80. Demisch L., Holz J., Gollink B., Kaczmarzyk P. Identification of selective MAO type A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (hyperforat). *Pharmacopsychiatry*, 1989, vol. 22, no. 5, p. 194.
81. Mathis C., Ourisson G. Etude chimio-taxonomique du genre *Hypericum*. *Phytochemistry*, 1964, vol. 3, no. 1, p. 115–131.
82. Michaluk A. Badania nad flavonoidami w gatunkach rodzaju *Hypericum* L.: Leukoantocyjanidyny w *Hypericum perforatum* L. *PAN*, 1961, vol. 13, no. 1, pp. 81–87.
83. Middleton E.Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1998, vol. 439, pp. 175–182.
84. Muller W.E., Singer A., Wonnemann M. Hyperforin – antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry*, 2001, vol. 34, no. 1, pp. 98–102.
85. Biber A., Fischer H., Romer A., Chatterjee S.S. Oral bioavailability of hyperforin from *hypericum* extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 1998, vol. 31, no. 1, pp. 36–43.
86. Parvez M.K., Rehman T., Alam P., Alqasoumi S.I. et al. Plant-derived antiviral drugs as novel hepatitis B virus inhibitors: Cell culture and molecular docking study. *Saudi Pharm J.*, 2019, vol. 27, no. 3, pp. 389–400. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.12.008.

NALIMOVA NATALIA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalya_rgsu@mail.ru).

EFEYKINA NADEZHDA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (efeykina@mail.ru).

УДК 616.12+611-018.54

ББК 54.1

С.П. САПОЖНИКОВ, М.В. ШЕСТИПАЛОВА, В.Н. ДИОМИДОВА,
В.А. КОЗЛОВ, Н.Н. ИВАНОВА**УРОВНИ МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
У ЖИТЕЛЕЙ ОДНОГО ИЗ РЕГИОНОВ РОССИИ**

Ключевые слова: сыворотка крови, кальций, магний, дисбаланс химических элементов, болезни органов пищеварения, болезни эндокринной системы.

С целью установления уровня обеспеченности магнием и кальцием жителей Чувашии нами были проанализированы их концентрации в сыворотке крови, которые были получены при сдаче крови в ходе плановой диспансеризации или по направлению врача. Проанализировано 2152 образца сыворотки на магний (1429 женщин и 723 мужчины) и 1324 (908 и 416 женщин и мужчин, соответственно) – на кальций. Не обнаружены различия в уровнях содержания химических элементов в сыворотке крови между представителями женского и мужского пола, а также между людьми разного возраста (учитывали следующие возрастные интервалы: 20–39 лет, 40–59 и 60–79). Наибольший процент результатов анализов с содержанием магния менее 0,70 ммоль/л наблюдается в группе людей, имеющих болезни органов пищеварения. Причем эта особенность оказалась характерной как для женщин, так и для мужчин (7,19 и 13,58%, соответственно). Наименьшее число проб содержания магния и кальция с результатами ниже референтных величин в нашем исследовании обнаружено в группе обследованных женщин с болезнями системы кровообращения, а в группе мужчин – с болезнями эндокринной системы. Данные результаты, выраженные в процентах, были достоверно ниже аналогичного показателя, полученного при оценке элементного состава сыворотки крови в общей выборке с учетом пола. Сделан вывод о необходимости мониторинга и коррекции нутриентного дисбаланса препаратами, содержащими магний и кальций, особенно у лиц, имеющих болезни органов пищеварения.

В последние десятилетия достаточно большое количество исследований посвящено проблеме недостаточной обеспеченности организма человека магнием: причины, последствия недостаточности. Так, показана роль дефицита магния в развитии нарушений углеводного и липидного обменов, артериальной гипотонии и ожирения [12], нарушении деятельности репродуктивной функции [1] и других состояний, напрямую связанных с действием более чем 700 магний-зависимых белков [2]. Много внимания уделяется и проблеме выбора оптимального биологического субстрата для оценки обеспеченности организма магнием. С этой целью предлагается использовать эритроциты [2], слюну [6, 13], волосы [11], сыворотку крови [10]. Процитированные работы подчеркивают высокую значимость исследований по установлению связи между обеспеченностью организма магнием и здоровьем.

С целью установления уровня обеспеченности магнием и кальцием жителей Чувашии нами были проанализированы их концентрации в сыворотке крови, которые были получены при сдаче крови в ходе плановой диспансеризации или по направлению врача. Исследования были выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) реагентами производства Beckman Coulter. Магний определяли спектрофотометрическим методом с ксилидиновым синим (референтные значения 0,7–0,98 ммоль/л согласно прилагаемой инструкции), кальций – спектрофотометрически с кальций-арсеназо III (референтные значения 2,15–2,58 ммоль/л). При математической обработке данных учитывались пол, возраст, диагноз. Всего было проанализировано 2152 образца сыворотки на магний (1429 жен-

щин и 723 мужчины) и 1324 (908 и 416 женщин и мужчин, соответственно) на кальций. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение в общей выборке, среди мужчин и женщин, а также в группах мужчин и женщин с эндокринными заболеваниями, болезнями системы кровообращения и органов пищеварения. Значимые статистические различия в выборках по уровням содержания изучаемых химических элементов в сыворотке оценивали при помощи критерия Стьюдента, а количество результатов, отличавшихся от референтных величин, выраженных в процентах – при помощи z-критерия. Методом ранговой корреляции оценивали наличие математической связи между диагнозом, возрастом, полом, концентрациями элементов в сыворотке крови. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин, включенных в выборку для математической обработки, составил $56,99 \pm 16,67$, мужчин – $56,25 \pm 15,94$. Концентрация магния и кальция в женской выборке составила $0,90 \pm 0,20$ ммоль/л и $2,33 \pm 0,17$ ммоль/л, а в мужской $0,90 \pm 0,19$ и $2,32 \pm 0,16$, соответственно. Проведенный расчет средних концентраций магния и кальция в сыворотке крови у людей, объединенных в группы по имеющимся у них основным диагнозам (системе кровообращения, органов пищеварения и эндокринной системы), а также с учетом пола и возраста, позволил сделать некоторые заключения. Так, нами не обнаружены различия в уровнях содержания химических элементов в сыворотке крови между представителями женского и мужского пола, а также между людьми разного возраста (учитывали следующие возрастные интервалы: 20–39 лет, 40–59 и 60–79). В то же время учет количества результатов, не соответствующих референтным значениям (таблица), позволил установить процент людей, находящихся в состоянии гомеостатической недостаточности или избыточности по магнию и кальцию. Как видно из представленных в таблице данных, доли проб со значениями менее 0,70 ммоль/л для магния и менее 2,15 ммоль/л для кальция у женщин составили 6,38 и 11,34%, соответственно, что соизмеримо с аналогичными данными в мужской выборке. Можно отметить и то обстоятельство, что доля проб, превышающих верхний предел референтных значений по магнию как среди женщин, так и среди мужчин, составила около 25% (24,42 и 27,38%, соответственно). Доля проб, превышающих верхние границы референтных величин по содержанию в сыворотке крови кальция, минимальна (3,30 у женщин и 3,36 – у мужчин).

Число проб, не соответствующих референтным величинам, %

Пол	Классы болезней	Элемент			
		магний		кальций	
		< 0,70 ммоль/л	> 0,98 ммоль/л	< 2,15 ммоль/л	> 2,58 ммоль/л
Женщины	Общая выборка (все классы)	6,38	24,42	11,34	3,30
	Болезни системы кровообращения	3,00	24,94	3,79*	5,69
	Болезни эндокринной системы	6,98	22,48	8,85	3,54
	Болезни органов пищеварения	7,19	22,22	13,67	5,98
Мужчины	Общая выборка (все классы)	8,30	27,38	14,66	3,36
	Болезни системы кровообращения	6,67	30,38	16,21	4,50
	Болезни эндокринной системы	2,27*	13,51*	5,71*	0,00
	Болезни органов пищеварения	13,58	25,92	23,08	0,00

Примечание. * – $P < 0,05$ в сравнении с общей выборкой людей (z-критерий).

Также можно отметить, что наибольший процент результатов анализов с содержанием магния менее 0,70 ммоль/л наблюдается в группе людей, имеющих болезни органов пищеварения. Причем эта особенность оказалась характерной как для женщин, так и для мужчин (7,19 и 13,58%, соответственно). У людей с заболеваниями этого же класса наблюдался и наибольший процент людей, имевших уровень кальция в концентрациях ниже референтных значений (13,67 и 23,08%). Наименьшее число проб содержания магния и кальция с результатами ниже референтных величин в нашем исследовании обнаружено в группе обследованных женщин с болезнями системы кровообращения, а в группе мужчин – с болезнями эндокринной системы. Данные результаты, выраженные в процентах, были достоверно ниже от аналогичного показателя, полученного при оценке элементного состава сыворотки крови в общей выборке с учетом пола. Анализируя представленные в таблице данные, можно отметить, что доля недостатка оцениваемых элементов в разных выборках примерно одинакова, доля превышения референтных величин значительно выше при оценке содержания в сыворотке крови магния, нежели кальция. Проведенные широкомасштабные исследования показали, что дефицит магния широко распространен в популяции: низкие концентрации магния в ПК были установлены у 47,8% пациентов, обратившихся в многопрофильные лечебные учреждения, что соответствует достоверному повышению риска таких состояний, как F43.0. Острая реакция на стресс; I20.0. Нестабильная стенокардия; E11.7 E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет; I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная, и ряд других состояний. Высокие уровни магния в плазме крови ($>1,3$ ммоль/л) не были связаны с какой-либо патологией, а соответствовали нормализации электролитного баланса [3, 5].

Проведенный нами корреляционный анализ не выявил достоверных связей между концентрациями магния и кальция в сыворотке крови с возрастом, полом и основным диагнозом.

Рассматривая причины развития дефицита магния, можно отметить, что определяющим является пищевой фактор. Использование в питании продуктов после первичной, вторичной и третичной переработки неизбежно влечет за собой изменение их природного нутриентного состава, увеличивается количество таких искусственно созданных компонентов, как красители, усилители вкуса, стабилизаторы, разрыхлители и многих других. На обеспеченность организма магнием оказывает влияние не только валовое содержание магния в употребляемых продуктах, но и наличие веществ, препятствующих всасыванию (фитановая кислота, кальций), что было отмечено в некоторых работах [4]. На обеспеченность организма химическими элементами влияют и этнические традиции, личные предпочтения в выборе продуктов (диеты). Рассматривается вопрос и о вкладе геохимического фактора в обеспеченность различными элементами. Так, были выявлены достоверные различия в уровнях содержания магния в сыворотке крови жителей, проживающих в различных административно-территориальных районах Чувашии, что по результатам проведенных исследований объясняется, в том числе, и особенностями химического состава питьевых вод [9]. Не последнюю роль в поступлении химических элементов играет и элементный состав питьевых вод, на что указывали некоторые авторы [4]. В другом исследовании показано, что с двумя литрами питьевой воды в организм человека магний может поступать в коли-

чествах, соответствующих от 4,0 до 29,5% от суточной потребности [8]. Значимый вклад в развитие дефицита магния оказывают и вредные привычки (курение, алкоголь). Так, при употреблении крысами 20%-ного этанола в течение 6 месяцев было отмечено достоверное снижение в сыворотке крови содержание магния и кальция по сравнению с животными, употреблявшими водопроводную воду [14].

Среди внутренних факторов можно выделить состояние желудочно-кишечного тракта (кислотность желудочного сока, воспалительные состояния кишечника), состояния, сокращающие период полувыведения магния из организма (чрезмерные физическая и психологическая нагрузки), работа транспортных систем (генные мутации). Об ассоциированности полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм нутриентов, с патологическими состояниями, а также примеры модификаций эффектов вариантов генов на риск развития заболеваний многофакторной природы различными средовыми факторами (биоэлементами и другими компонентами диеты, неблагоприятными факторами среды, лекарственными препаратами и др.) изложено в обзорной работе А.Н. Кучер [7].

Таким образом, в ходе исследования обнаружено, что у определенного процента жителей Чувашии наблюдается гомеостатический недостаток или избыток на момент обследования магния и кальция. Группой риска по недостаточности в организме магния и кальция составляют лица, имеющие болезни органов пищеварения. Учитывая высокую биологическую значимость магния и кальция, а также геохимические особенности местности проживания, необходимо контролировать обеспеченность ими организма при профилактических осмотрах с целью своевременной коррекции возможных нарушений и предупреждения манифестации заболеваний, в патогенезе развития которых могут участвовать специфически ассоциированные с действием магния и кальция процессы.

Литература

1. Вяткина И.С. Актуальность изучения дефицита магния у женщин молодого репродуктивного возраста (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2012. Т. 6, № 88. С. 135–139.
2. Громова О.А., Калачева А.Г., Сатарина Т.Е., Гришина Т.Р., Микадзе Ю.В., Торшин И.Ю. Влияние препарата Магне-В6 на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психоэмоциональных нагрузках // Трудный пациент. 2008. № 2. С. 2–8.
3. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекмарева М.Н., Ляпкина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6(259). С. 115–129.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния // Терапия. 2016. № 5(9). С. 87–96.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И. Протеомный анализ магниевых-зависимых белков // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 66–76.
6. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Макарова Г.В. Основы биохимии тканей и органов полости рта. Ставрополь: Фабула, 2012. 104 с.
7. Кучер А.Н. Ген-средовые взаимодействия как основа формирования здоровья // Экологическая генетика. 2017. Т. 15, № 4. С. 19–32.
8. Сапожников С.П. Эколого-биогеохимические факторы среды обитания и здоровье. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2001. 96 с.
9. Сапожников С.П. Гигиеническая оценка причинно-следственных связей микроэлементного состава водно-пищевых рационов с хроническими неинфекционными заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1991. 23 с.

10. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабинформ, 2010. С. 313–315.
11. Халезов А., Цалев Д. Атомно-эмиссионный анализ. Л.: Медицина, 1983. 200 с.
12. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Грязнов Д.А. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 21. С. 1439–1445.
13. Эргашев Ю. Гигиеническая оценка влияния зубных протезов на состояние полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2002. 26 с.
14. Яковлева Л.М., Сапожников С.П. Структурные изменения тонкого кишечника и всасывание химических элементов при экспериментальной алкогольной интоксикации // Наркология. 2012. Т. 11, № 9(129). С. 44–47.

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

ШЕСТИПАЛОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (ckdl21@yandex.ru).

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

ИВАНОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tata.ivanova@list.ru).

S. SAPOZHNIKOV, M. SHESTIPALOVA, V. DIOMIDOVA, V. KOZLOV, N. IVANOVA
LEVELS OF MAGNESIUM AND CALCIUM IN THE BLOOD SERUM
OF RESIDENTS IN ONE OF RUSSIA'S REGIONS

Keywords: serum, calcium, magnesium, imbalance of chemical elements, diseases of the digestive system, diseases of the endocrine system.

In order to establish the level of magnesium and calcium supply in Chuvashia residents, we analyzed their serum concentrations, which were obtained during blood donation during routine medical examination or by a doctor's referral. 2152 serum samples were analyzed for magnesium (1429 women and 723 men) and 1324 (908 and 416 women and men, respectively) – for calcium. There were no differences in the levels of chemical elements in blood serum neither between males and females, nor between people of different ages (the following age intervals were taken into account: 20–39 years, 40–59 and 60–79). The highest percentage of test results with a magnesium content of less than 0,70 mmol / l is observed in the group of people with diseases of the digestive system. Moreover, this feature was typical for both women and men (7,19 and 13,58%, respectively). The smallest number of magnesium and calcium samples with results below the reference values in our study was found in the group of examined women with circulatory system diseases, and in the group of men – with endocrine system diseases. These results, expressed as a percentage, were significantly lower than the same indicator obtained when evaluating the elemental composition of blood serum in the total sample, taking gender into account. It is concluded that it is necessary to monitor and correct the nutrient imbalance with preparations containing magnesium and calcium, especially in persons with diseases of the digestive system.

References

1. Vyatkina I.S. Aktualnost izucheniya defitsita magniya u zhenshchin molodogo reproduktivnogo vozrasta (obzor literatury) [Relevance of the study of magnesium deficiency in women of young reproductive age (literature review)]. *Byulleten VSNTs SO RAMN*, 2012, vol. 6, no. 88, pp. 135–139.
2. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Satarina T.E., Grishina T.R., Mikadze Yu.V., Torshin I.Yu. Vliyanie preparata Magne-B6 na parametry stressa i kognitivnyuyu funktsiyu pri vysokikh psiko-emotsionalnykh nagruzkakh [Effect of Magne-B6 on stress parameters and cognitive function at high psychoemotional loads]. *Trudnyi patsient*, 2008, no. 2, pp. 2–8.

3. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Yudina N.V., Egorova E.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Gracheva O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitsyna E.Yu., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmareva M.N., Lyalyakina E.V., Shalaeva L.A., Taleporovskaya S.Yu., Siling T.B., Semenov V.A., Semenova O.V., Nazarova N.A., Galustyan A.N., Sardaryan I.S. *Nedostatocnost magniya – dostovernyi faktor riska komorbidnykh sostoyanii: rezultaty krupnomasshtabnogo skrininga magnievogo statusa v regionakh Rossii* [Magnesium deficiency – a significant risk factor for comorbid conditions: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions]. *Farmateka*, 2013, no. 6(259), pp. 115–129.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kodentsova V.M. *Pishchevye produkty: sodержanie i usvoenie magniya* [Food: the contents and absorption of magnesium]. *Terapiya*, 2016, no. 5(9), pp. 87–96.
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I. *Proteomnyi analiz magnii–zavisimykh belkov* [Proteomic analysis of magnesium-dependent proteins]. *Meditinskii sovet*, 2017, no. 1, pp. 66–76.
6. Karakov K.G., Elbekyan K.S., Makarova G.V. *Osnovy biokhimii tkanei i organov polosti rta* [Tutorial: Basics of biochemistry of tissues and organs of the oral cavity]. Stavropol, Fabula Publ., 2012, 104 p.
7. Kucher A.N. *Gen–sredovye vzaimodeistviya kak osnova formirovaniya zdorovya* [Gene-environmental interaction as the basis for the formation of health]. *Ekologicheskaya genetika*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 19–32.
8. Sapozhnikov S.P. *Ekologo-biogeokhimicheskie faktory sredy obitaniya i zdorove* [Ecological and biogeochemical factors of the environment and health]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 2001, 96 p.
9. Sapozhnikov S.P. *Gigienicheskaya otsenka prichinno–sledstvennykh svyazei microelementnogo sostava vodno–pishchevykh ratsionov s khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Hygienic assessment of cause-and-effect relationships of microelement composition of water-food diets with chronic non-infectious diseases. Abstract of Doct. Diss.]. Kazan, 1991, 23 p.
10. Tietz, N.W., ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA, 1995 (Russ. ed.: *Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov*. Moscow, Labirint Publ., 2001).
11. Khalezov A., Tsalev D. *Atomno-emissionnyi analiz* [Atomic-emission analysis]. Leningrad, Meditsina Publ., 1983, 200 p.
12. Shilov A.M., Melnik M.V., Osiya A.O., Sviridova A.Yu., Gryaznov D.A. *Rol defitsita magniya v patogeneze metabolicheskogo sindroma* [The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of metabolic syndrome]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2008, vol. 16, no. 21, pp. 1439–1445.
13. Ergashev Yu. *Gigienicheskaya otsenka vliyaniya zubnykh protezov na sostoyanie polosti rta: avtoref. dis. ... kand. med. med. nauk* [Hygienic assessment of the influence of dentures on the oral cavity. Abstract of Doct. Diss.]. Irkutsk, 2002, 26 p.
14. Yakovleva L.M., Sapozhnikov S.P. *Strukturnye izmeneniya tonkogo kishechnika i vsasyvanie khimicheskikh elementov pri eksperimentalnoi alkogolnoi intoksikatsii* [Structural changes in the small intestine and absorption of chemical elements in experimental alcohol intoxication]. *Narkologiya*, 2012, vol. 11, no. 9(129), pp. 44–47.

SAPOZHNIKOV SERGEY – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptogon@mail.ru).

SHESTIPALOVA MARIA – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, City Clinical Hospital no. 1, Russia, Cheboksary (ckdl21@yandex.ru).

DIOMIDOVA VALENTINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru).

KOZLOV VADIM – Doctor of Biological Sciences, Professor of Department Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru).

IVANOVA NATALIA – Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer, Medical Biology Department with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tata.ivanova@list.ru).

УДК 378.147
ББК 51.1

И.М. ДАНИЛОВА, Д.С. АБРЖИН,
Е.С. КРЮЧКОВА, Е.С. ЦАРЕВА, С.И. ПАВЛОВА

ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ТРЕТЬЕГО КУРСА В ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ФАРМАКОЛОГИЯ»

Ключевые слова: фармакология, преподавание, студенты, специальность «Лечебное дело», обучение, мотивация, анкетирование.

В статье представлены результаты исследования с использованием метода сплошного письменного анонимного анкетирования обучающихся третьего курса медицинского факультета по специальности «Лечебное дело». Студентам были заданы вопросы о целях, которые они ставят перед собой при изучении дисциплины «Фармакология» и на медицинском факультете в целом, о способах подготовки к занятиям и удовлетворенностью процессом обучения в целом. 20,3% молодых людей и 18,2% девушек третьего курса обучаются в университете из-за внешних причин. 26,1% молодых людей и 25,4% девушек при изучении «Фармакологии» стремятся только сдать экзамен по дисциплине, данный показатель выше у «работающих» студентов. «Фармакология» входит в число значимых предметов: дисциплина занимает первое-второе место по приоритетности среди остальных дисциплин третьего курса. 46,6% молодых людей и 49,3% девушек ставят «Фармакологию» на первое место по сложности изучения. Трудности в освоении дисциплины 37,8% девушек связывают со сложностью предмета, 32,7% – с нехваткой времени. 23,5% юношей и 19,2% девушек считают, что им не хватает знаний по другим базовым дисциплинам. Сложности с освоением предмета не связаны с особенностями кадрового потенциала: 79,5% юношей и 75,6% девушек оценивают своих преподавателей на 5 баллов по пятибалльной шкале. Большая часть студентов готовится к лабораторным занятиям по «Фармакологии» за несколько дней (48,9% юношей, 40,8% девушек) или накануне (37,5% юношей, 54,2% девушек). Около 20% юношей готовятся к занятиям недостаточно или не готовятся вовсе.

Проблема мотивации студентов в процессе учебной деятельности занимает одно из приоритетных мест в педагогической науке, поскольку установлена зависимость между силой мотивированности обучающегося и эффективностью обучения [2]. Данный вопрос встает особенно остро при подготовке кадров, чья профессиональная деятельность сопряжена с высоким уровнем ответственности, в частности будущих врачей. Подготовка врача, владеющего общекультурными и профессиональными компетенциями, имеет свои особенности. Студент медицинского вуза начинает свое обучение с фундаментальных предметов, которые являются важной основой для освоения клинических дисциплин [7]. При этом следует отметить, что III курс является «переходным», поскольку обучающиеся заканчивают фундаментальный блок дисциплин и начинают клинический. Именно на III курсе у студента-медика должны сформироваться знания об организме человека через связывание воедино фундаментальных основ нормальной и патологической анатомии, гистологии, нормальной и патологической физиологии, биохимии, фармакологии, пропедевтики клинических дисциплин как основ профессионального мышления [13].

В процессе изучения дисциплины «Фармакология» студенты сталкиваются с большим объемом изучаемого материала [6], а также с необходимостью объединения знаний и умений, полученных при изучении дисциплин I-II курса: латинского языка, анатомии, нормальной и патологической физиологии, биохимии,

микробиологии. Если же студент не освоил эти дисциплины в достаточном объеме, появляются трудности в усвоении и понимании материала, касающегося механизмов действия и фармакологических эффектов лекарственных средств, что резко снижает качество получаемых знаний. Следует подчеркнуть, что мотивационный компонент обучающихся III курса может быть недостаточным, так как студенты не всегда понимают прикладной характер изучаемых фундаментальных дисциплин [8].

Анкетирование – широко применяемый метод социологических исследований, которое позволяет за короткий срок с наименьшими затратами опросить большое количество людей. Проведение исследований с помощью анкет дает возможность получить объективную оценку собственно деятельности, а также осуществлять контроль над этой деятельностью [9]. Таким образом, в настоящей работе мы проанализировали субъективные составляющие выделенных нами проблем (степень мотивации, наличие или отсутствие трудностей при изучении фармакологии) с помощью сплошного письменного анкетирования студентов III курса специальности «Лечебное дело».

Цель и задачи исследования – провести сплошное анонимное письменное анкетирование и оценить заинтересованность студентов III курса по специальности «Лечебное дело» в изучении дисциплины «Фармакология», а именно: определить значимость, уровень сложности предмета для студентов, тщательность подготовки к занятиям, а также выявить цели и задачи, которые ставят перед собой обучающиеся во время прохождения данной учебной дисциплины.

Объект и метод исследования. 289 студентов обоего пола медицинского факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова, обучающиеся на III курсе по специальности «Лечебное дело», в возрасте от 19 до 28 лет. Для выявления определенных закономерностей в полученном массиве данных проводилась стратификация не только по полу, но и по наличию опыта работы у обучающегося в сфере здравоохранения (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика студентов, принявших участие в анкетировании

Группы	Количество	
	абс.	%
Всего приняли участие	289	100%
Юноши		
из них работающие в медицинской сфере	88 9	30,45% 10,2%
Девушки		
из них работающие в медицинской сфере	201 13	69,6% 6,5%

Сбор данных проведен методом сплошного анонимного письменного анкетирования студентов с использованием опросника, составленного на основании анкет, используемых для оценки учебного процесса в КубГМУ [1, 10], ВГМА имени И.Н.Бурденко [5] и МГУ имени М.В. Ломоносова [4], с дополнениями, внесенными преподавателями кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ЧГУ имени И.Н. Ульянова. Модернизированный опросник включал в себя 3 блока вопросов: отношение студентов к учебе на медицинском факультете в целом, место фармакологии среди других дисциплин III курса, заинтересованность обучающихся в изучении фармакологии, и состоял из вопросов:

1. Какова была преимущественная цель вашего поступления в вуз, на медицинский факультет?

2. Собираетесь ли вы связывать свою будущую жизнь с медициной?
 3. Определились ли вы со своей будущей профессией?
 4. Расположите изучаемые вами на III курсе предметы в порядке убывания их значимости в вашей будущей профессии.
 5. Расположите изучаемые вами на III курсе предметы в порядке убывания степени сложности их изучения.
 6. Какую преимущественную задачу вы ставите перед собой при изучении фармакологии?
 7. Собираетесь ли вы возвращаться к фармакологии после окончания ее изучения?
 8. За сколько дней (в среднем) вы начинаете подготовку к фармакологии?
 9. Сколько времени (в среднем) вы уделяете на подготовку к фармакологии?
 10. Какие ресурсы вы преимущественно используете при подготовке к лабораторным занятиям по фармакологии?
 11. Насколько для вас важны лекции при подготовке к занятиям по фармакологии?
 12. Как вы относитесь к использованию шпаргалок во время занятий по фармакологии?
 13. Трудно ли вам изучать фармакологию?
 14. Почему вам трудно изучать фармакологию?
 15. Знаний какого предмета преимущественно не хватает вам при изучении фармакологии?
 16. Оцените своего преподавателя по 5-балльной шкале.
 17. На какие качества преподавателя вы ориентировались при его оценке?
 18. Оцените по 5-балльной шкале информативность лекционного материала.
 20. Оцените по 5-балльной шкале доступность лекционного материала.
- Статистическую обработку проводили с помощью пакета анализа данных программного комплекса «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ проведен на основании ответов 289 студентов III курса по специальности «Лечебное дело». Поскольку известно, что различные факторы могут сформировать отношение к учебе, мы сравнивали различия ответов девушек и юношей, учитывая наличие их опыта работы в сфере здравоохранения.

Дисциплина «Фармакология» преподается студентам-медикам на III курсе, и, несмотря на то, что ее освоение требует знаний, умений и навыков, сформированных при изучении других фундаментальных дисциплин, предмет имеет большое прикладное значение [11]. Как показывает опыт преподавания на медицинском факультете, дисциплина является одной из самых сложных не только из-за наличия большого объема материала, но и вследствие необходимости постоянно в процессе обучения возобновлять материал из курсов биохимии, нормальной и патологической физиологии, микробиологии и латинскому языку.

Один из вопросов, которые мы включили в анкету, это распределение по значимости дисциплин III курса с точки зрения обучающихся, так как академический интерес к предмету имеет большое значение в процессе обучения студентов [14]. Наиболее значимыми предметами студенты считают следующие 5 дисциплин: пропедевтику внутренних болезней, фармакологию, общую хирургию, патологическую анатомию и патологическую физиологию (рис. 1). В этом вопросе наблюдались различия мнений в группах юношей (м) и девушек (ж). По результатам анкетирования выяснилось, что 27,3%-м и 20,4%-ж считают самым важным предметом фармакологию, а 19,3%-м и 48,3%-ж – пропедевтику внут-

ренных болезней, в число значимых вошли общая хирургия для юношей (25%) и патологическая анатомия для девушек (14,9%).

Результаты свидетельствуют также о том, что, что уже на III курсе большая часть студентов-медиков отдает предпочтение клиническим дисциплинам. Вероятно, данные показатели связаны с тем, что молодые люди видят свое будущее преимущественно в хирургических специальностях, а девушки – в терапевтических [15]. Как можно заметить, фармакология в ряду дисциплин занимает первое место у юношей и второе – у девушек.

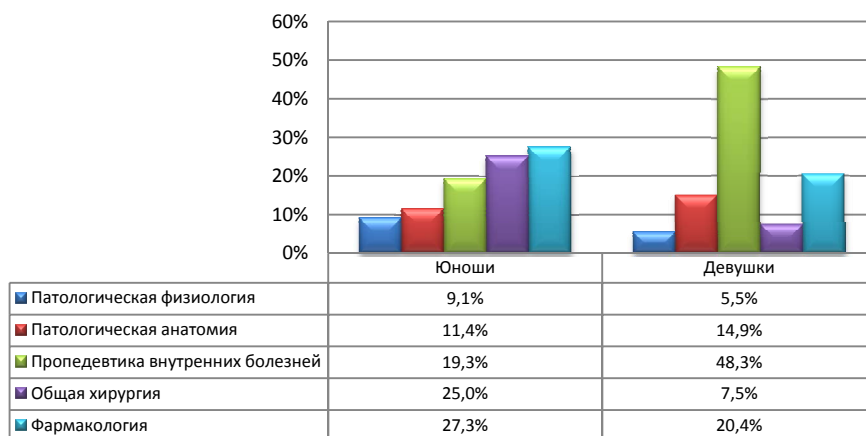


Рис. 1. Наиболее важные предметы III курса по мнению студентов

Была отмечена корреляция в мнениях студентов о значимости и сложности дисциплин. Например, дисциплина «Фармакология», по мнению студентов, – не только одна из самых важных, но и самых трудных для изучения. Больше половины опрошенных студентов считают фармакологию самым сложным предметом на курсе (46,6%-м и 49,3%-ж). Различий во мнениях между юношами и девушками не наблюдается.

Сложности в освоении дисциплины могут быть связаны с большим объемом материала, недостаточным количеством времени для подготовки к занятиям и другими факторами [6]. Анкетирование выявило, что трудности в освоении дисциплины 37,8% девушек связывают со сложностью предмета, 32,7% – с нехваткой времени. Юноши, несмотря на условия тестирования, выбирали несколько вариантов ответов одновременно, отмечая, что трудности в освоении предмета обусловлены как сложностью материала, так и недостатком времени на подготовку (47,1%). Примерно 1/5 часть студентов (23,5%-м, 19,2%-ж) считает, что им не хватает знаний по другим базовым дисциплинам (рис. 2), среди которых они выделяют следующие: биохимию (48,9%-м, 45,6%-ж), нормальную физиологию (28,4%-м, 13,9%-ж) и анатомию (5,7%-м, 4%-ж).

Во время обучения в вузе немаловажное значение имеет получение студентами знаний на лекциях, что наряду с лабораторными занятиями составляет основу для полноценного усвоения новой информации. Лекции – это легкодоступный вид пассивного обучения студентов, поэтому если в будущем обучающийся не станет возвращаться к лекционному материалу уже самостоятельно, то эффект от обучения может быть низким. В анкете присутствовал ряд вопросов по данной тематике. Студенты отмечают, что лекционный материал по фармаколо-

гии доступен для понимания (64%-м, 80%-ж) и высокоинформативен (63,6%-м, 56,2%-ж). Следует отметить, что почти половина опрошенных студентов практически всегда использует лекционный материал при подготовке к занятиям (45,5%-м, 51,2%-ж).

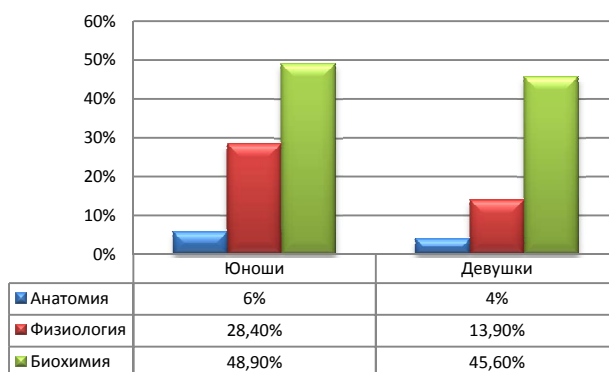


Рис. 2. Базовые предметы, по которым студентам не хватает знаний для изучения фармакологии

Студенты считают, что немаловажное значение имеют личностные характеристики преподавателя. Но личностный фактор выходит на первые позиции, по их мнению, на лабораторных занятиях. Практически 80% обучающихся оценивает своих преподавателей на 5 баллов по 5-балльной шкале (79,5%-м, 75,6%-ж) и при оценивании на первое место выдвигает их высокую квалификацию (38,6%-м 39,8%-ж) (рис. 3). На этом основании можно предположить, что сложности с освоением фармакологии у студентов медицинского факультета ЧГУ имени И.Н. Ульянова не связаны с особенностями кадрового потенциала.

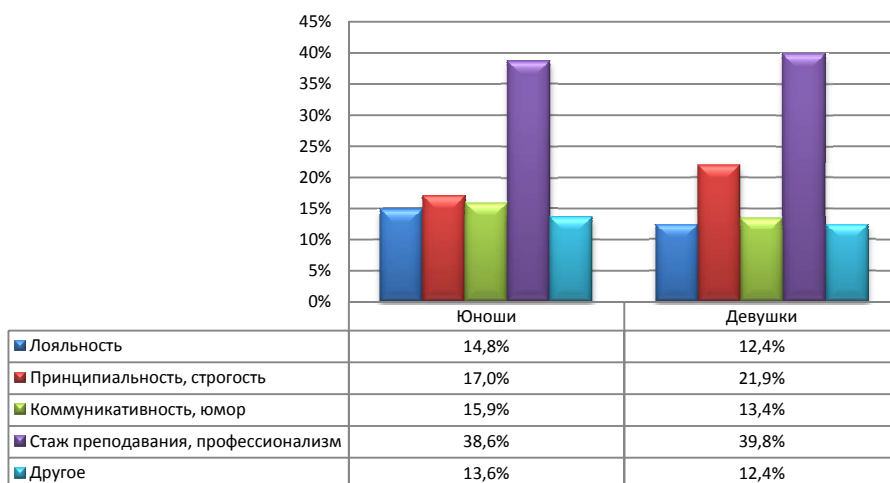


Рис. 3. Особенности личности преподавателя, повлиявшие на оценивание их профессиональных качеств по мнению студентов

Конечно же, личностные особенности преподавателя – важная характеристика, способствующая усвоению предмета, но эффективность образовательного процесса в первую очередь зависит от самого студента. При обучении в высшем учебном заведении немаловажное значение имеют те цели и задачи, которые ставит перед собой студент, так как от них зависят результаты его деятельности, в том числе и приобретение профессиональных компетенций.

Большая часть студентов (69,3%-м, 72,1%-ж) среди целей обучения дисциплине «Фармакология» видит использование полученных знаний в будущей профессиональной деятельности врача. Однако примерно четверть обучающихся стремится только сдать экзамен по предмету (26,1%-м, 25,4%-ж). Лишь половина студентов (53,4%-м, 45,3%-ж) готовы целенаправленно «вернуться» к предмету при изучении клинических дисциплин и в процессе дальнейшей практической деятельности. Интересна разница в ответах в группах студентов «работающих» и «неработающих» (рис. 4–5): среди первой группы более высока доля тех, кто стремится сдать экзамен или не ставит целей вовсе. Мы предполагаем, что данные показатели связаны с тем, что при работе на должностях среднего медицинского персонала требуется, прежде всего, неукоснительное выполнение назначений врача. Среди «работающих» девушек наиболее высока доля тех, кто не собирается изучать фармакологию в дальнейшем. А среди «работающих» молодых людей, наоборот, самый высокий уровень желания «возвращаться» и возобновлять знания по фармакологии.

Еще один пул вопросов был направлен на выявление особенностей подготовки студентов к занятиям по фармакологии. Большая часть студентов готовится к предмету за несколько дней (48,9%-м, 40,8%-ж) или накануне (37,5%-м, 54,2%-ж). Девушки более ответственно относятся к предмету, чем молодые люди (13,6% юношей начинают подготовку только в день занятий). Данный факт подтверждает и то, что 95% девушек тратят на подготовку несколько часов по сравнению с аналогичным показателем 78,4% парней. 13,6% молодых людей тратят на выполнение домашнего задания менее часа, а 8% вообще не готовятся к занятиям.

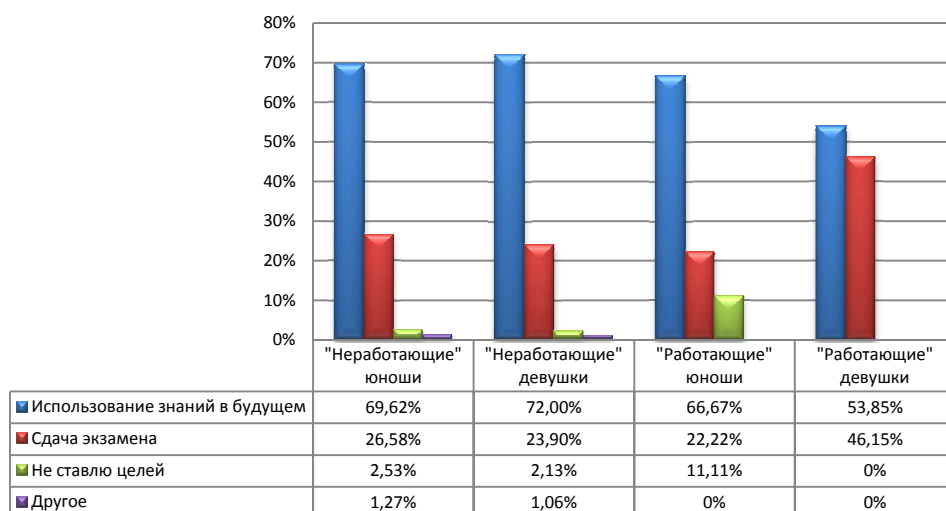


Рис. 4. Преимущественная цель при изучении фармакологии среди «работающих»/«неработающих» студентов

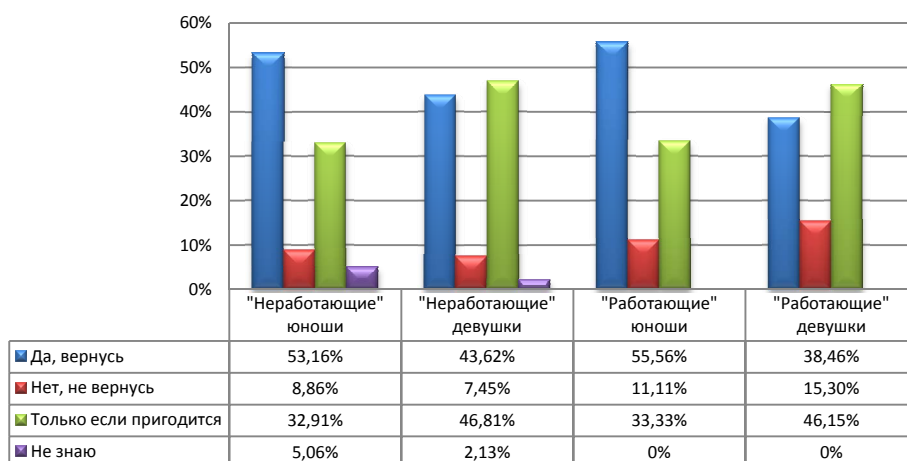


Рис. 5. Готовность целенаправленно «вернуться» к фармакологии при изучении клинических дисциплин и в дальнейшей практической деятельности среди «работающих»/«неработающих» студентов

К сожалению, студенты отвечали, что на занятиях большая часть студентов надеется не на свои знания, а на помощь шпаргалок: некоторые обучающиеся используют их постоянно (10,2%-м, 7%-ж) или пытаются это сделать часто (45,5%-м, 49,8%-ж).

В процессе анкетирования была выявлена интересная закономерность, что изучение фармакологии и цели, которые студент ставит перед собой при прохождении данной дисциплины, напрямую зависят от целей и задач, с которыми обучающийся пришел в высшее учебное заведение [12]. Нами были проанализированы ответы на вопросы, направленные на определение уровня мотивации обучающихся к учебе на медицинском факультете в целом.

Несмотря на то, что большинство студентов еще не определились со своими будущими специальностями [16]: видят себя в определенной специальности 43% парней и лишь 16% девушек, было выявлено, что целью поступления на медицинский факультет как юношей, так и девушек является осуществление детской мечты стать врачом (45,5%-м, 54,2%-ж), а также карьерный рост и престиж врачебной профессии (25%-м, 23,9%-ж). Ожидается, что данные группы обучающихся будут более активными в учебе по сравнению с теми, кто выбирал такие ответы, как получение высшего образования, угождение родителям, высокая зарплата или нежелание идти в армию (суммарно 20,3%-м, 18,2%-ж).

Таким образом, в ходе анкетирования студентов медицинского факультета III курса были выявлены некоторые закономерности, которые позволяют сделать следующие выводы:

1. Около 20% обучающихся учатся в медицинском вузе в силу внешних обстоятельств (получение престижного высшего образования, в угоду желания родителей или «отсрочки» от армии),

2. Больше половины студентов III курса по специальности «Лечебное дело» не определились с будущей специальностью.

3. Предметы, приоритетные для студентов III курса по специальности «Лечебное дело»: фармакология, пропедевтика внутренних болезней, а также

общая хирургия (по мнению юношей) и патологическая анатомия (по мнению девушек).

4. Наиболее трудной для изучения дисциплиной на III курсе студенты считают фармакологию, основные причины: высокий уровень сложности предмета, нехватка времени для качественной подготовки к занятию и недостаток знаний по базовым предметам, в частности по биохимии и нормальной физиологии.

5. Примерно четверть студентов изучают фармакологию для того, чтобы сдать экзамен по предмету, данный ответ чаще встречается среди «работающей» молодежи.

6. Около 20% юношей готовятся к занятиям по фармакологии недостаточно, но большая часть студентов ответственно относится к подготовке к предмету «Фармакология».

Литература

1. Алексеев С.Н., Гайворонская Т.В. Анкетирование студентов – эффективный инструмент мониторинга внутренней среды вуза // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. № 4(28). С. 96–98.
2. Артюевич А.Н. Влияние мотивации и мотивов учения на эффективность процесса обучения студентов вуза // XLIII научно-практическая конференция преподавателей, аспирантов и сотрудников Сахалинского государственного университета: сб. материалов. Южно-Сахалинск, 2014. С. 107–116.
3. Артюшкова Е.Б., Кривошлыкова М.С. Деятельностный подход в преподавании фармакологии // Образовательный процесс: поиск эффективных форм и механизмов: сб. трудов Всерос. науч.-учеб. конф. с междунар. участием, посвящ. 82-й годовщине КГМУ. Курск, 2017. С. 69–72.
4. Беляева Г.Ф., Царенко А.С. Опросы «Преподаватель глазами студента» как инструмент усовершенствования управления учебным процессом в вузе // Государственное управление. Электронный вестник. 2012. № 32. С. 2.
5. Балакирева А.И., Власов П.Н., Балакирева Е.А., Погорелова Е.И., Калмыкова Г.В. Результаты анкетирования, посвященного вопросам профориентации, студентов 1 курса педиатрического факультета // Инновации в науке. 2015. № 42. С. 72–77.
6. Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю., Попова О.Л., Ситникова О.Ю., Козлов В.В. Изучение отношения студентов к формам контроля знаний для оптимизации преподавания в вузе // Сеченовский вестник. 2016. № 1. С. 48–52.
7. Гайсина Е.Ф., Изможерова Н.В. Инновационные технологии в преподавании фармакологии и клинической фармакологии // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 4, т. 18. С. 19–22.
8. Коротовских Л.С. Кейс-метод как способ повышения компетентности обучающихся на кафедре фармакологии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Сер. Образование. Педагогические науки. 2018. № 4, т. 10. С. 72–76.
9. Литвинова Т.А., Овсянко Е.В., Залавина С.В., Саматова И.М., Городкова Е.В., Пономаренко Ю.Л., Овсянко Я.У. Управление качеством учебного процесса и педагогической деятельностью через анкетирование обучающихся // Медицина и образование в Сибири. 2008. № 2. С. 13.
10. Литвинова Т.Н., Юдина Т.Г., Русинова Т.В., Литвинова М.Г. Анкетирование студентов первого курса «Изучение химии глазами студентов» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 4-1. С. 178–181.
11. Солёнова Е.А., Мукин В.А. Фармакологическое образование врачей в университетском пространстве // EUROPEAN RESEARCH: сб. ст. XIII Междунар. науч.-практ. конф.: в 2 ч. Пенза, 2017. С. 205–209.
12. Kool A., Mainhard T., Brekelmans M., van Beukelen P., Jaarsma D. Goal orientations of health profession students throughout the undergraduate program: a multilevel study. *BMC Med Educ*, 2016, vol. 16, p. 100.
13. Malau-Aduli B.S., Lee A.Y.S., Cooling N., Catchpole M., Jose M., Turner R. Retention of knowledge and perceived relevance of basic sciences in an integrated case-based learning (CBL) curriculum. *BMC Med Educ*, 2013, vol. 13, p. 139.
14. Hongbin Wu, Juan Zheng, Shan Li, Jianru Guo. Does academic interest play a more important role in medical sciences than in other disciplines? A nationwide cross-sectional study in China. *BMC Med Educ*, 2019, vol. 19, p. 301.

15. Horn L., Tzanetos K., Thorpe K., Straus S.E. Factors associated with the subspecialty choices of internal medicine residents in Canada. *BMC Med Educ*, 2008, vol. 8, p. 37.

16. Jones D., Yamashita T., Ross R.G., Gong J. Positive predictive value of medical student specialty choices. *BMC Med Educ*, 2018, vol. 18, p. 33.

ДАНИЛОВА ИРИНА МИРОСЛАВОВНА – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (medicine345@mail.ru).

АБРЖИН ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ – студент IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

КРЮЧКОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА – студентка IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

ЦАРЕВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА – студентка IV курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (flavonoid@yandex.ru).

I. DANILOVA, D. ABRZHIN, E. KRIUCHKOVA, E. TSAREVA, S. PAVLOVA
INTEREST 3rd YEAR MEDICAL STUDENTS
IN STUDYING THE DISCIPLINE "PHARMACOLOGY"

Keywords: pharmacology, teaching, students, specialty "General Medicine", training, motivation, questioning.

The article presents the results of the study using the method of continuous written anonymous survey of third-year students of the medical faculty majoring in "General Medicine". Students were asked questions about the goals that they set for themselves in studying the discipline "Pharmacology" and studying at the faculty of medicine in general, about the ways to get ready for classes and satisfaction with the training process in general. 20,3% of young people and 18,2% of third-year girls are studying at the University because of external reasons. 26,1% of young people and 25,4% of girls in the study of "Pharmacology" seek only to pass the exam in the discipline; this index is higher among «working» students. "Pharmacology" is among the most important subjects: the discipline takes the first-second place in priority among other disciplines of the third year. 46,6% of young men and 49,3% of girls put "Pharmacology" in the first place in terms of the complexity of its studying. 37,8% of girls associate difficulties in mastering the discipline with complexity of the subject, 32,7% – with lack of time. 23,5% of young men and 19,2% of girls believe that they lack knowledge in other basic disciplines. Difficulties with mastering the subject are not related to the peculiarities of human resources: 79,5% of young men and 75,6% of girls rate their teachers at 5 points by a 5-point scale. Most students get ready for laboratory classes in "Pharmacology" during a few days (48,9% of young men, 40,8% of girls) or the day before (37,5% of young men, 54,2% of girls). About 20% of young people do not prepare enough or do not get ready at all.

References

1. Alekseenko S.N., Gaivoronskaya T.V. *Anketirovanie studentov – effektivnyi instrument monitoringa vnutrennei sredy vuza* [Questionnaire of students is an effective way for monitoring the internal environment of a university]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*, 2012, no. 4(28), pp. 96–98.

2. Artyukevich A.N. *Vliyanie motivatsii i motivov ucheniya na effektivnost' protsessa obucheniya studentov vuza* [Influence of motivation and learning reasons on the effectiveness of the process of teaching students of a high school]. *XLIII nauchno-prakticheskaya konferentsiya prepodavatelei, aspirantov i sotrudnikov Sakhalinskogo gosudarstvennogo universiteta: sb. materialov* [Proc. of XLIII Sci. and Pract. Conf. of Teachers, Graduate Students and Staff of State University: collection of materials]. Yuzhno-Sakhalinsk, 2014, pp. 107–116.

3. Artyushkova E.B., Krivoshlykova M.S. *Deyatel'nostnyi podkhod v prepodavanii farmakologii Sakhalin* [Activity approach in pharmacology teaching]. *Obrazovatel'nyi protsess: poisk effektivnykh form i mekhanizmov: sb. trudov Vserossiiskoi nauchno-uchebnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 82-i godovshchine KGMU* [Proc. of Rus. Sci. Conf. «Educational process: the search for effective forms and mechanisms»]. Kursk, 2017, pp. 69–72.

4. Belyaeva G.F., Tsarenko A.S. *Oprosy «Prepodavatel' glazami studenta» kak instrument usovershenstvovaniya upravleniya uchebnym protsessom v vuze* [Questionnaire "Teacher through the eyes

of a student" as a way for improving the management of the educational process in a university]. *Gosudarstvennoe upravlenie*, 2012, no. 32, p. 2.

5. Balakireva A.I., Vlasov P.N., Balakireva E.A., Pogorelova E.I., Kalmykova G.V. *Rezultaty anketirovaniya, posvyashchennogo voprosam proforientatsii, studentov 1 kursa peditricheskogo fakul'teta* [Survey results on career guidance of 1st year students of the pediatric faculty]. *Innovatsii v nauke*, 2015, no. 42, pp. 72–77.

6. Bobrishcheva-Pushkina N.D., Kuznetsova L.Yu., Popova O.L., Sitnikova O.Yu., Kozlov V.V. *Izuchenie otnosheniya studentov k formam kontrolya znaniy dlya optimizatsii prepodavaniya v vuze* [Research of students' attitudes towards knowledge control forms to improve teaching in a high school]. *Sechenovskii vestnik* [Sechenovsky herald], 2016, no. 1, pp. 48–52.

7. Gaisina E.F., Izmozherova N.V. *Innovatsionnye tekhnologii v prepodavanii farmakologii i klinicheskoi farmakologii* [Innovative technologies in teaching of pharmacology and clinical pharmacology]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, no. 4, vol. 18, pp. 19–22.

8. Korotovskikh L.S. *Keis-metod kak sposob povysheniya kompetentnosti obuchayushchikhsya na kafedre farmakologii* [Case method is a way to improve the competence of students at the pharmacology department]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Obrazovanie. Pedagogicheskie nauki*, 2018, no. 4, vol. 10, pp. 72–76.

9. Litvinova T.A., Ovsyanko E.V., Zalavina S.V., Samatova I.M., Gorodkova E.V., Ponomarenko Yu.L., Ovsyanko Ya.U. *Upravlenie kachestvom uchebnogo protsessa i pedagogicheskoi deyatel'nosti'yu cherez anketirovanie obuchayushchikhsya* [Quality management of the educational process and pedagogical activity through the survey of students]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*, 2008, no. 2, p. 13.

10. Litvinova T.N., Yudina T.G., Rusinova T.V., Litvinova M.G. *Anketirovanie studentov pervogo kursa «Izuchenie khimii glazami studentov»* [Questionnaire of first-year students "Studying chemistry through the eyes of students"]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, no. 4-1, pp. 178–181.

11. Solenova E.A., Mukin V.A. *Farmakologicheskoe obrazovanie vrachei v universitetskom prostanstve* [Pharmacological education of doctors in the university space]. *European Research: sb. statei XIII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii: v 2 chastyakh* [Proc. of 13th Sci. Conf. «European Research». 2 parts]. Penza, 2017, pp. 205–209.

12. Kool A., Mainhard T., Brekelmans M., van Beukelen P., Jaarsma D. Goal orientations of health profession students throughout the undergraduate program: a multilevel study. *BMC Med Educ*, 2016, vol. 16, p. 100.

13. Malau-Aduli B.S., Lee A.Y.S., Cooling N., Catchpole M., Jose M., Turner R. Retention of knowledge and perceived relevance of basic sciences in an integrated case-based learning (CBL) curriculum. *BMC Med Educ*, 2013, vol. 13, p. 139.

14. Hongbin Wu, Juan Zheng, Shan Li, Jianru Guo. Does academic interest play a more important role in medical sciences than in other disciplines? A nationwide cross-sectional study in China. *BMC Med Educ*, 2019, vol. 19, p. 301.

15. Horn L., Tzanetos K., Thorpe K., Straus S.E. Factors associated with the subspecialty choices of internal medicine residents in Canada. *BMC Med Educ*, 2008, vol. 8, p. 37.

16. Jones D., Yamashita T., Ross R.G., Gong J. Positive predictive value of medical student specialty choices. *BMC Med Educ*, 2018, vol. 18, p. 33

DANILOVA IRINA – Senior Teacher, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicine345@mail.ru).

ABRZHIN DMITRII – 4th Year Student of Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

KRIUCHKOVA ELENA – 4th Year Student of Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

TSAREVA EKATERINA – 4th Year Student of Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

PAVLOVA SVETLANA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (flavonoid@yandex.ru).

УДК 599.323.4-114.76-114.73.044:577.112.3
ББК Е623.362.423.2*697.3*697.5*725.113.2-652.2

О.Ю. КОСТРОВА, А.А. КОТЁЛКИНА, Л.М. МЕРКУЛОВА,
И.С. СТОМЕНСКАЯ, Г.Ю. СТРУЧКО, Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ИХ СООТНОШЕНИЯ В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ТИМУСЕ ПРИ ВОДНОИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Ключевые слова: тимус, надпочечники, биогенные амины, стресс, гистамин, серотонин, катехоламины, люминесцирующие гранулярные клетки.

С помощью люминесцентно-гистохимических методов исследованы тимус и надпочечники 40 крыс-самок. Животные были разделены на две группы: интактные и крысы, которых подвергали водноиммобилизационному стрессу продолжительностью один час ежедневно в течение 10 дней. Животные выводились из эксперимента через 1, 2 и 3 месяца после окончания воздействия. Установлено, что водноиммобилизационный стресс изменяет массу органов, уровень биогенных аминов в тимусе и надпочечниках, соотношение (СТ+ГСТ)/КА и количество люминесцирующих гранулярных клеток. И в тимусе, и в надпочечниках все изменения носят волнообразный и противоположный характер и зависят от фазы стресс-реакции. Фаза тревоги зарегистрирована нами у крыс через 1 месяц после окончания воздействия, через 2 месяца – фаза устойчивости. Через 3 месяца формируется фаза истощения.

Доказано, что одной из причин роста заболеваемости и смертности является стресс – состояние организма, которое возникает под влиянием неблагоприятного воздействия [2, 4]. Его развитие может спровоцировать любой внутренний или внешний фактор, что, безусловно, приводит к перестройке гомеостаза. Стресс, как системная реакция, формируется при участии центральных и периферических нейрогуморальных механизмов [11].

Одним из первых органов, реагирующим на стресс, являются надпочечники, чье морфофункциональное состояние напрямую влияет на этот процесс [7]. В свою очередь, дисфункция надпочечников приводит к ослаблению иммунитета за счет выброса гормонов из мозгового [7, 12, 13] и коркового вещества [17]. Между иммунной и эндокринной системами взаимодействие осуществляется через клетки, способные секретировать различные иммунорегуляторные вещества, в том числе и биогенные амины [5, 6]. Изучение участия биогенных аминов в развитии патологических процессов в организме до сих пор остается предметом исследования [14, 18].

Цель работы – оценить изменение содержания биогенных аминов и их соотношения в надпочечниках и тимусе крыс, подвергавшихся водноиммобилизационному стрессу.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 40 белых нелинейных крысах-самках. Уход за животными, которые содержались в виварии, осуществлялся в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Крысы были разделены на две группы. Первая (контрольная) – интактные животные ($n = 10$), вторая (опытная) – крысы ($n = 30$), которых подвергали водноиммобилизационному стрессу продолжительностью один час ежедневно в течение 10 дней. Стресс моделировали путем фиксирования животных в специальных пластиковых пеналах. Затем эти пеналы погружались в ёмкости с водой (температура 16-17°C) на 1 час на протяжении 10 дней, таким образом, чтобы крысы были погружены до головы в положении на спине. Выведение животных из экспери-

мента проводилось через 1, 2 и 3 месяца после окончания воздействия. Для морфологического исследования выполняли забор тимуса и надпочечников.

Методы исследования:

1. Люминесцентно-гистохимический метод Фалька – Хилларпа в модификации Крохиной [9] – для избирательного выявления серотонина и катехоламинов в тимусе и в надпочечниках.

2. Люминесцентно-гистохимический метод Кросса – Эвена – Роста [16] – для идентификации гистаминсодержащих структур тимуса и надпочечников.

3. Метод цитоспектрофлуориметрии – для количественной оценки уровня серотонина (СТ), катехоламинов (КА) и гистамина (ГСТ) в структурах тимуса и надпочечников. Измерения производили с помощью насадки ФМЭЛ-1А, установленной на люминесцентный микроскоп ЛЮАМ-4 при выходном напряжении 600 В. Уровень биогенных аминов выражался в условных единицах (усл. ед.).

4. Для характеристики суммарно-направленного действия биогенных аминов (БА) вычислялось соотношение $(СТ+ГСТ)/КА$, свидетельствующее о функциональном состоянии клеток органа.

5. При анализе числовых данных применена описательная статистика: подсчитаны средние значения выборок и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Определение значимости межгрупповых различий проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия определяли при уровне доверительной вероятности 90%.

Результаты исследования и их обсуждение. При люминесцентной микроскопии надпочечников у всех исследуемых крыс хорошо различаются корковое и мозговое вещество с желтовато-зеленым свечением. Хорошо различимы три зоны коркового вещества. Снаружи располагается клубочковая, далее – пучковая, а на границе с мозговым веществом – сетчатая. Капсула желтоватого свечения окружает надпочечник снаружи. В сетчатой зоне выявляются люминесцирующие гранулярные клетки (ЛГК) округлой формы с оранжевым свечением. В этих структурах у всех групп животных определяется свечение СТ, КА и ГСТ, среди которых у интактных крыс во всех исследуемых структурах преобладает серотонин.

Через 1 месяц после окончания воздействия стресса масса надпочечников и масса крысы не отличается от аналогичных показателей в интактной группе. Содержание биогенных аминов изменяется неоднозначно. Так, во всех зонах коркового вещества, а также в ЛГК содержание всех биогенных аминов достоверно нарастает. При этом количество этих клеток повышается и в них же обнаруживается наиболее значимое увеличение БА. Уровень СТ и КА достоверно повышается в 3,3 и в 2,9 раза, соответственно. В мозговом веществе уровень гистамина, наоборот, достоверно снижается в 1,7 раза. Соотношение $(СТ+ГСТ)/КА$ во всех исследуемых структурах органа достоверно уменьшается.

Через 2 месяца масса надпочечников достоверно уменьшается в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем в интактной группе животных соответствующего возраста и в 1,3 раза – по сравнению с аналогом в предыдущий срок исследования. Масса крысы снизилась на 20% по сравнению с нормой. По сравнению с аналогом в предыдущей группе исследования уровень ГСТ достоверно снижается во всех структурах надпочечника, кроме мозгового вещества, где его содержание увеличивается, но не достигает исходных значений. Соотношение $(СТ+ГСТ)/КА$ достоверно увеличивается.

Через 3 месяца после окончания воздействия стрессового фактора масса органов незначительно увеличилась по сравнению с таковой в интактной группе крыс соответствующего возраста и в 3,4 раза – по сравнению с аналогом в предыдущий срок исследования. Уровень почти всех биогенных аминов достоверно увеличился по сравнению с аналогами в интактной группе и в предыдущий срок эксперимента (табл. 1). Эти изменения особенно выражены в клубочковой и сетчатой зонах коркового вещества надпочечников. Так, содержание СТ и КА в клубочковой зоне увеличилось на 32% и 35%, соответственно, а уровень ГСТ вырос на 55%. Соотношение (СТ+ГСТ)/КА снижается во всех структурах. Наибольшие изменения приходятся на клубочковую и пучковую зоны, а также на ЛГК, где оно достоверно уменьшается в 2,3; 2,7 и 2,3 раза, соответственно.

Таблица 1

Уровень биогенных аминов (усл.ед.) в надпочечниках у интактных крыс и через 1, 2, 3 месяца после воздействия стресса

Исследуемые структуры	Биогенные амины	Интактная группа	Время, прошедшее после стресса		
			1 месяц	2 месяца	3 месяца
Капсула	СТ	6,97 ± 0,2	5,1 ± 0,56*	4,5 ± 0,5*	7,79 ± 0,2*
	ГСТ	3,6 ± 0,03	5,7 ± 0,45*	4,9 ± 0,5*	7,87 ± 0,7*
	КА	1,07 ± 0,04	0,61 ± 0,05**	0,66 ± 0,04	3,6 ± 0,1**
Мозговое вещество	СТ	9,9 ± 0,4	10,6 ± 1,65	6,8 ± 0,6	19 ± 0,8
	ГСТ	3,7 ± 0,2	2,2 ± 0,02**	3,1 ± 0,1**	6,5 ± 0,6**
	КА	1,75 ± 0,1	2 ± 0,3	1,2 ± 0,1	5,64 ± 0,15**
Корковое вещество (клубочковая зона)	СТ	4,5 ± 0,2	11 ± 1,4**	3,3 ± 0,2	11,4 ± 0,5**
	ГСТ	4,13 ± 0,2	5,6 ± 0,27**	3,6 ± 0,1*	8,15 ± 0,8**
	КА	0,89 ± 0,03	1,86 ± 0,2**	0,54 ± 0,01*	3,5 ± 0,1*
Корковое вещество (пучковая зона)	СТ	5,68 ± 0,16	10,5 ± 1**	3,2 ± 0,2	8,96 ± 0,3
	ГСТ	3,9 ± 0,13	5,25 ± 0,1**	3,7 ± 0,2*	8,01 ± 0,9*
	КА	0,86 ± 0,01	1,56 ± 0,17**	0,53 ± 0,1	3,58 ± 0,1**
Корковое вещество (сетчатая зона)	СТ	7,7 ± 0,23	13,25 ± 0,1**	7,84 ± 0,3	15,2 ± 1,2*
	ГСТ	3,32 ± 0,08	5,4 ± 0,57**	4,24 ± 0,1**	9,2 ± 1,2*
	КА	1,2 ± 0,05	2,4 ± 0,03**	1,38 ± 0,1	3,96 ± 0,3*
ЛГК	СТ	4,03 ± 0,1	13,5 ± 0,93**	6,38 ± 0,03**	8,58 ± 0,1*
	ГСТ	5,11 ± 0,2	7,29 ± 0,04**	4,73 ± 0,4**	7,47 ± 0,6*
	КА	0,79 ± 0,01	2,26 ± 0,17**	0,978 ± 0,01**	3,25 ± 0,05

Примечание. * – $P \leq 0,01$; ** – $P \leq 0,001$.

Люминесцентная микроскопия срезов тимуса интактных крыс показала хорошо различимые дольки разной формы и размеров с четкой кортикомедуллярной границей. Мозговое вещество окружают крупные клетки полигональной формы с яркими желто-белыми гранулами – это премедуллярные клетки (ПМК).

По периферии коркового вещества беспорядочно располагаются более мелкие субкапсулярные клетки (СКК) с гранулами зеленого свечения. Также встречаются тучные клетки, которые имеют вытянутую форму. Внутри их цитоплазмы располагается темное ядро с люминесцирующими гранулами желтого свечения. Известно, что и корковое, и мозговое вещество тимуса, а также гранулы ЛГК содержат биогенные амины: серотонин, гистамин, катехоламины.

После окончания воздействия водноиммобилизационного стресса на всех сроках исследования люминесцентно-гистохимическая картина тимуса

визуально не отличается от нормы, но содержание биогенных аминов и их соотношение изменяется по-разному.

Через 1 месяц после стресса выявляются снижение массы органа в 1,9 раза и достоверное уменьшение уровень СТ, КА и ГСТ во всех исследуемых структурах. Так, в ПМК и СКК уровни ГСТ и СТ достоверно снижаются в 2 раза, КА – в 1,6 раза по сравнению с аналогами у интактных крыс. В тимоцитах коркового и мозгового вещества достоверно уменьшается содержание СТ, КА и ГСТ почти на 50% от контроля. В тучных клетках также происходит достоверное снижение всех БА: СТ – в 1,9 раза, ГСТ – в 1,6 раз, КА – в 1,7 раза.

Соотношение (СТ+ГСТ)/КА изменяется неоднозначно. В ПМК оно снижается по сравнению с таковым у интактных животных и составляет 9,95 против 13,3. В тимоцитах коркового вещества этот показатель, наоборот, увеличивается и составляет 9,3 против 6,36. В остальных же структурах тимуса оно остается равным контролю.

Через 2 месяца масса тимуса возрастает в 1,6 раза по сравнению с таковой в предыдущий срок исследования, но не превышает значения аналога в интактной группе. При микроскопии обнаруживается увеличение количества ЛГК в тимусе, в основном за счет премедулярных и субкапсулярных клеток. По сравнению с аналогом в предыдущий срок уровень гистамина достоверно увеличивается в 1,7 раза в СКК. В корковом веществе повышается содержание и ГСТ, и КА, и СТ. В остальных структурах уровень биогенных аминов не изменяется.

Соотношение (СТ+ГСТ)/КА в тимоцитах мозгового вещества снижается по сравнению с аналогичными показателями в предыдущий срок и у интактных животных в 1,5 раза и составляет 5,5. В тучных клетках соотношение, наоборот, увеличивается.

Через 3 месяца масса тимуса все еще не достигает значений, зарегистрированных у интактных животных. При этом выявляется повышение уровня биогенных аминов по сравнению с аналогами у интактных животных и в предыдущий срок исследования. В СКК выявлено достоверное увеличение всех биогенных аминов на 46% по сравнению с аналогом в предыдущий срок. В тимоцитах коркового вещества и тучных клетках СТ возрастает в 3 раза, а ГСТ – в 1,4 раза, КА – в 1,5 раза.

Соотношение биогенных аминов на этом же сроке исследования после воздействия водноиммобилизационного стресса увеличивается по сравнению с аналогом в предыдущий срок во всех исследуемых структурах, особенно в тимоцитах коркового вещества и тучных клетках (табл. 2).

Таким образом, водноиммобилизационный стресс вызывает появление характерных для стресса трансформаций со стороны надпочечников и тимуса. Это проявляется изменением массы этих органов, уровня биогенных аминов, соотношения (СТ+ГСТ)/КА, а также количества люминесцирующих гранулярных клеток. И в тимусе, и в надпочечниках все эти изменения носят волнообразный, а главное – противоположный характер и зависят от фазы стресс-реакции. Выделяют три фазы развития стресса: тревоги, устойчивости и истощения [3].

Фаза тревоги зарегистрирована нами через 1 месяц после окончания воздействия водноиммобилизационного стресса. На этом сроке исследования наблюдаются резкое снижение массы тимуса и уменьшение уровня всех биогенных аминов в исследуемых структурах органа. При этом выявляется стимуляция работы надпочечников. Проявилось это увеличением количества ЛГК,

возрастанием почти всех биогенных аминов в люминесцирующих структурах, а также снижением их соотношения, что и указывает на повышение функциональной активности клеток органа. Нарушение уровня и соотношения биогенных аминов, вероятнее всего, расценивается как возможная причина активации надпочечников, приводящая к повышению уровня глюкокортикоидов [15].

Таблица 2

Соотношение (СТ+ГСТ)/КА в структурах тимуса у интактных животных, через 1, 2 и 3 месяца после воздействия стресса

Исследуемые структуры	Интактные крысы	Время, прошедшее после стресса		
		1 месяц	2 месяца	3 месяца
ПМК	13,3±0,5	9,95±0,7	7,67±0,9	10,7±0,6
СКК	8,83±0,4	7,75±0,9	9,45±0,75	7,19±0,64
Тимоциты коркового вещества	6,36±0,4	9,3±0,6*	9,42±1,2	17,6±0,5**
Тимоциты мозгового вещества	8,5±0,28	8,65±1,06	5,5±0,65	6,45±0,7
Тучные клетки	8,2±0,2	9,33±0,5	12,7±0,4	15,9±1,4*

Примечание. * – $P \leq 0,01$; ** – $P \leq 0,001$.

Высокая концентрация глюкокортикоидов подавляет иммунную систему [1]. При этом взаимодействие между иммунной и эндокринной системами опосредуется через клетки-апудоциты, которые могут при их стимуляции выделять те или иные иммунорегулирующие факторы, в том числе и биогенные амины [8].

Через 2 месяца у животных развивается фаза устойчивости, что проявляется снижением массы крыс и массы надпочечников. При этом содержание биогенных аминов, особенно гистамина, почти во всех структурах снижается, а соотношение (СТ+ГСТ)/КА, наоборот, увеличивается. Это говорит о снижении функциональной активности клеток органа.

В тимусе наблюдаются изменения, противоположные таковым в надпочечниках. Масса тимуса на этом сроке исследования повышена, увеличиваются количество люминесцирующих клеток и уровень биогенных аминов.

Через 3 месяца у крыс формируется фаза истощения, которая, по данным литературы, сопровождается гипертрофией и гиперфункцией надпочечников [10]. На этом сроке исследования происходит увеличение массы и тимуса, и надпочечников, а также уровня биогенных аминов в этих органах. Соотношение (СТ+ГСТ)/КА изменяется в тимусе и в надпочечниках по-разному. В надпочечниках оно снижается, что указывает на повышение его работы. В тимусе, наоборот, увеличивается почти во всех исследуемых структурах.

Безусловно, постоянная активность работы коры надпочечников угнетает клетки иммунной системы, и, как следствие, ослабляется устойчивость организма к развитию различных заболеваний.

Литература

1. Булгакова О.С. Иммуитет и различные стадии стрессорного воздействия // Успехи современного естествознания. 2011. № 4. С. 31–35.
2. Вычужанова Е.А. Влияние хронического стресса на острую стресс-реакцию у крыс // Наука и образование: проблемы, идеи, инновации. 2015. № 1(1). С. 9–11.
3. Ганиева А.Ф. Основные виды и стадии развития стресса // Молодежь и системная модернизация страны: сб. науч. ст. 3-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых: в 4 т. / отв. редактор А.А. Горохов. Курск: Университетская книга, 2018. С. 25–28.
4. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И., Свинцицкая В.И., Степурина Л.Л. Стресс и стресс-индуцированные расстройства у детей // Медицинский совет. 2018. № 11. С. 110–116.

5. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 3-2. С. 321–324.
6. Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Бессонова К.В., Драндрова Е.Г., Стоменская И.С. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, индуцируемой 1,2-диметилгидразином на фоне удаления селезенки // *Вестник Чувашского университета*. 2012. № 3. С. 416–423.
7. Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А., Михайлова М.Н. Реакция биогенных аминов надпочечников крыс-самок на воздействие водноиммобилизационного стресса [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2018. № 3. С. 34–39. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/3/5>.
8. Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С., Михайлова М.Н., Москвичев Е.В., Драндрова Е.Г. Реакция надпочечников крыс-самок на введение N-метил-N-нитрозомочевины // *Достижения и инновации в современной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 115-летию со дня рожд. академика Д.М. Голуба: в 2 т. / под ред. П.Г. Пивченко и Н.А. Трушель. Минск: БГМУ, 2016. С. 213–216.*
9. Крохина Е.М., Александров П.Н. Симпатический (адренергический) компонент эффекторной иннервации сердечной мышцы // *Кардиология*. 1969. № 3. С. 97–102.
10. Мелещенко А.В. Современные представления о морфогенезе надпочечных желез под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды // *Український морфологічний альманах*. 2009. Т. 7, № 2. С. 123–128.
11. Пермиков А.А., Елисеева Е.В., Воронцова Т.С., Лаптев Д.С., Васильева Н.Н., Исакова Л.С. Поведенческие реакции при разномодальных стрессах у экспериментальных животных с различной стресс-устойчивостью // *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с междунар. участием*. Воронеж: Истоки, 2017. С. 1166–1168.
12. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2017. Т. 25, № 1. С. 82–90.
13. Пряхина К.А. Надпочечники. Стрессы, влияющие на них // *Студенческая наука – агропромышленному комплексу: науч. тр. студентов / Горский гос. аграрный ун-т. Владикавказ, 2017. С. 200–202.*
14. Псарева Е.К., Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф. Характеристика влияния нейромедиаторных биогенных аминов на рост *yersiniapseudotuberculosis* // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015. № 2(60). С. 83–86.
15. Стоменская И.С., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Мохаммед З. Морфофункциональное состояние надпочечников в ранние сроки после экспериментального удаления селезенки. Депонированная рукопись № 740-B2003 17.04.2003.
16. Cross S.A.M., Ewen S.W.B., Rost E.W.D. A study of the methods available for the cytochemical inflammatory of histamine by fluorescence induced with o-phthalaldehyde or acetaldehyde. *J. Histochem*, 1971, vol. 6, pp. 471–476.
17. Yadav S.K., Haldar C. Experimentally induced stress, oxidative load and changes in immunity in a tropical wild bird, *Perdica asiatica*: involvement of melatonin and glucocorticoid receptors. *Zoology (Jena)*, 2014, vol. 117(4), Aug., p. 261–268. DOI: 10.1016/j.zool.2014.01.003.
18. Henriquez A., House J., Miller D.B., Snow S.J., Fisher A., Ren H., Schladweiler M.C., Ledbetter A.D., Wright F., Kodavanti U.P. Adrenal-derived stress hormones modulate ozone-induced lung injury and inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 2017, vol. 329, Aug. 15, pp. 249–258. DOI: 10.1016/j.taap.2017.06.009.

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru).

КОТЁЛКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – ассистент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ds6426@chebnet.com).

МЕРКУЛОВА ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (merkulova192@mail.ru).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru).

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru).

O. KOSTROVA, A. KOTELKINA, L. MERKULOVA,
I. STOMENSKAYA, G. STRUCHKO, N. TIMOFEEVA, N. BUBNOVA

**CHANGES IN THE CONTENT OF BIOGENIC AMINES AND THEIR RATIO
IN ADRENAL GLANDS AND THE THYMUS UNDER WATER-IMMOBILIZATION STRESS**

Keywords: thymus, adrenal glands, biogenic amines, stress, histamine, serotonin, catecholamines, luminescent granular cells.

The thymus and adrenal glands of 40 female rats were studied using luminescent histochemical methods. The animals were divided into two groups: intact animals and rats subjected to water-immobilization stress lasting one hour daily during 10 days. Animals were withdrawn from the experiment in 1, 2 and 3 months after the end of exposure. It is established that water-immobilization stress changes the mass of organs, the level of biogenic amines in the thymus and adrenal glands, the ratio (CT+GST)/KA and the number of luminescent granular cells. Both in the thymus, and in the adrenal glands, all changes are of wavy and opposite character and depend on the phase of the stress reaction. The alarm phase was registered by us in rats in 1 month after the end of exposure, in 2 months later – the phase of resistance. In 3 months the phase of exhaustion forms.

References

1. Bulgakova O.S. *Immunitet i razlichnye stadii stressornogo vozdejstviya* [Immunity and various stages of stress exposure]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances of modern Nature Science], 2011, no. 4, pp. 31–35.
2. Vychuzhanova E.A. *Vliyanie khronicheskogo stressa na ostruyu stress-reaktsiyu u krysa*. [Effect of chronic stress on acute stress response in rats]. *Nauka i obrazovanie: problemy, idei, innovatsii*. [Science and education: problems, ideas, innovations], 2015, no. 1(1), pp. 9–11.
3. Ganieva A.F. *Osnovnye vidy i stadii razvitiya stressa* [The main types and stages of stress development]. *Molodezh' i sistemnaya modernizatsiya strany: sb. nauch. st. 3-i Mezhdunar. nauch. konf. studentov i molodykh uchenykh: v 4 t.* [Proc. of 3rd Int. Sci. Conf. of Students and Young Scientists «Youth and systemic modernization of the country». 4 vols.]. Kursk, Universitetskaya kniga Publ., 2018, pp. 25–28.
4. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Pshenichnikova I.I., Svintsitskaya V.I., Stepurina L.L. *Stress i stress-indutsirovannye rasstroystva u detei* [Stress and stress-induced disorders in children]. *Meditsinskii sovet* [Medical council], 2018, no. 11, pp. 110–116.
5. Kostrova O.Yu. *Aktsidental'naya involyutsiya timusa krysa na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoishchiki, vyzvannoi vvedeniem kantserogena v razlichnoi dozirovke* [Accidental involution of rat thymus against the background of colon adenocarcinoma development caused by the introduction of carcinogen in various dosages]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2013, no. 3-2, pp. 321–324.
6. Kostrova O.Yu., Mikhailova M.N., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Bessonova K.V., Drandrova E.G., Stomenskaya I.S. *Aktsidental'naya involyutsiya timusa krysa na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoishchiki, indutsiruemoi 1,2-dimetilgidrazinom na fone udaleniya selezenki* [Accidental involution of rat thymus on the background of colon adenocarcinoma development induced by 1,2-dimethylhydrazine against the spleen removal]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2012, no. 3, pp. 416–423.
7. Kostrova O., Stomenskaya I., Merkulova L., Struchko G., Kotelkina A., Mikhailova M. Response of adrenal biogenic amines in female rats to water-immobilization stress. *Acta medica Eurasica*, 2018, no. 3, pp. 34–39. Available at: <http://acta-medica-eurasica.ru/en/single/2018/3/5>.
8. Kostrova O.Yu., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Stomenskaya I.S., Mikhailova M.N., Moskvichev E.V., Drandrova E.G. *Reaktsiya nadpocheknikov krysa-samok na vvedenie n-metil-n-nitrozomocheviny* [The reaction of adrenal glands of female rats on the introduction of n-methyl-n-nitrosourea]. Pivchenko P.G., Trushel' N.A., eds. *Dostizheniya i innovatsii v sovremennoi morfologii: sb. tr. nauch.-prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem, posvyachsh. 115-letiyu so dnya rozhdeniya akademika D.M.*

Goluba: v 2 t. [Proc. of Sc. And. Pract. Conf. «Achievements and innovations in modern morphology». Minsk, Belarusian State Medical University Publ., 2016, pp. 213–216.

9. Krokhina E.M., Aleksandrov P.N. *Simpaticheskii (adrenergicheskii) komponent ehffektornoi innervatsii serdechnoi myshtsy* [Sympathetic (adrenergic) component of the effector innervation of the heart muscle]. *Kardiologiya* [Cardiology], 1969, no. 3, pp. 97–102.

10. Meleshchenko A.V. *Sovremennye predstavleniya o morfogeneze nadpochechnykh zhelez pod vliyaniem neblagopriyatnykh faktorov okruzhayushchei sredy* [Modern ideas about the morphogenesis of the adrenal glands under the influence of adverse environmental factors]. *Ukrains'kii morfologichnii al'manakh*. [Ukrainian Morphological Almanac], 2009, vol. 7, no. 2, pp. 123–128.

11. Permyakov A.A., Eliseeva E.V., Vorontsova T.S., Laptev D.S., Vasil'eva N.N., Isakova L.S. *Povedencheskie reaktsii pri raznomodal'nykh stressakh u ehksperimental'nykh zhivotnykh s razlichnoi stress-ustojchivost'yu* [Behavioral reactions at different modal stresses in experimental animals with different stress-resistance]. *Materialy XXIII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem* [Proc. of the XXIII Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlova with International Participation]. Voronezh, Istoki Publ., 2017, pp. 1166–1168.

12. Prokhorenko I.O., Germanova V.N., Sergeev O.S. *Stress i sostoyanie immunnnoy sistemy v norme i patologii. Kratkiy obzor literatury* [Stress and the state of the immune system in health and disease. A brief review of the literature]. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. [Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, physician and health], 2017, vol. 25, no. 1, pp. 82–90.

13. Pryakhina K.A. *Nadpochechniki. Stressy, vliyayushhie na nikh* [The adrenal glands. Stresses affecting them]. *Studencheskaya nauka – agropromyshlennomu kompleksu: nauch. tr. studentov* [Students science – to the agro-industrial complex: Collected Scientific Papers]. Vladikavkaz, 2017, pp. 200–202.

14. Psareva E.K., Andryukov B.G., Timchenko N.F. *Kharakteristika vliyaniya nejromediatornykh biogennykh aminov na rost yersiniapseudotuberculosis* [Characteristic effect of neurotransmitter biogenic amines on the growth of yersiniapseudotuberculosis]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ehkologiya. Nauka* [Health. Medical ecology. The science], 2015, vol. 2(60), pp. 83–86.

15. Stomenskaya I.S., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mokhammed Z. *Morfofunktsional'noe sostoyanie nadpochechnikov v rannie sroki posle ehksperimental'nogo udaleniya selezenki. Deponirovannaya rukopis'* [Morphofunctional state of adrenal glands in the early stages after experimental removal of spleen. Deposited manuscript], no. 740-B2003, 2003.

16. Cross S.A.M., Ewen S.W.B., Rost E.W.D. A study of the methods available for the cytochemical fluorescent histamine by fluorescence induced with o-phthalaldehyde or acetaldehyde. *J. Histochem*, 1971, vol. 6, pp. 471–476.

17. Yadav S.K., Halder C. Experimentally induced stress, oxidative load and changes in immunity in a tropical wild bird, *Perdicula asiatica*: involvement of melatonin and glucocorticoid receptors. *Zoology (Jena)*, 2014, vol. 117(4), Aug., p. 261–268. DOI: 10.1016/j.zool.2014.01.003.

18. Henriquez A., House J., Miller D.B., Snow S.J., Fisher A., Ren H., Schladweiler M.C., Ledbetter A.D., Wright F., Kodavanti U.P. Adrenal-derived stress hormones modulate ozone-induced lung injury and inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 2017, vol. 329, Aug. 15, pp. 249–258. DOI: 10.1016/j.taap.2017.06.009.

KOSTROVA OLGA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru).

KOTELKINA ANASTASIA – Assistant Lecturer of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ds6426@chebnet.com).

MERKULOVA LARISA – Doctor of Medical Sciences, Professor of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (merkulova192@mail.ru).

STOMENSKAYA IRINA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com).

STRUCHKO GLEB – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru).

TIMOFEEVA NATALIA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11blabla@yandex.ru).

BUBNOVA NATALIA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru).

Содержание номера

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е.С. Антонова, Н.Б. Орлова, С.И. Павлова КУРЕНИЕ В СТУДЕНЧЕСКОЙ СРЕДЕ И ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ	1
В.Е. Волков, С.В. Волков К ВОПРОСУ О ПОКАЗАНИЯХ И ВЫБОРЕ МЕТОДА ПАЛЛИАТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА	7
Т.С. Луткова, Л.М. Карзакова, Н.Д. Ухтерова, Н.В. Журавлёва, Н.П. Андреева, С.И. Кудряшов, З.И. Павлова ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА У РЕБЕНКА	15
Н.В. Налимова, Н.Б. Ефейкина СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В <i>HYPERICUM PERFORATUM</i> L. И ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ (ОБЗОР).....	24
С.П. Сапожников, М.В. Шестипалова, В.Н. Диомидова, В.А. Козлов, Н.Н. Иванова УРОВНИ МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ ОДНОГО ИЗ РЕГИОНОВ РОССИИ	37

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

И.М. Данилова, Д.С. Абржин, Е.С. Крючкова, Е.С. Царева, С.И. Павлова ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ТРЕТЬЕГО КУРСА В ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «ФАРМАКОЛОГИЯ».....	43
О.Ю. Кострова, А.А. Котёлкина, Л.М. Меркулова, И.С. Стоменская, Г.Ю. Стручко, Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И ИХ СООТНОШЕНИЯ В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ТИМУСЕ ПРИ ВОДНОИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ	53