ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 2 2020

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

© ACTA MEDICA EURASICA, 2020

УДК 618.177-07
ББК Р715.035р30(2)-211+Р716.035р30(2)-211

Т.Г. ДЕНИСОВА, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА, Е.Н. ГРУЗИНОВА,
Е.А. ДЕНИСОВА, Л.П. РОМАНОВА

ОСОБЕННОСТИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

***Ключевые слова**: бесплодие, гинекологическая заболеваемость, дефицит витамина D, профилактика.*

Цель исследования – провести анализ гинекологического анамнеза и определить уровень витамина D у пациенток с бесплодием. В исследование были включены 48 женщин с диагнозом: «бесплодие» и 30 беременных со сроками 7-10 недель гестации. У пациенток было изучено содержание витамина D по концентрации 25(OH)D в сыворотке крови иммуноферментным методом (наборы фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия)). Обеспеченность витамином D оценивали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.): нормальный уровень – 30–35 нг /мл, недостаток – 10–20 нг/мл, дефицит – 10 нг/мл и ниже. По результатам исследования было обнаружено, что уровень соматической патологии у пациенток с бесплодием в 2 раза выше, чем у беременных женщин, а уровень гинекологической заболеваемости и акушерских осложнений выше, чем у женщин контрольной группы: заболеваний матки и придатков в 2,4 раза, миомы матки в 3,0 раза, эндометриоза в 4,6 раза, замерших беременностей в 3,8 раза, самопроизвольных абортов в 2,2 раза, абортов в 2,7 раза. При этом у пациенток с бесплодием выявлен дефицит витамина D, тогда как у беременных пациенток уровень витамина D находился в пределах физиологической нормы. Таким образом, возможно, обеспеченность витамином D влияет на функционирование репродуктивной системы, уровень репродуктивных потерь, гинекологическую заболеваемость, бесплодие в том числе, соответственно, витамин D может применяться в комплексе при лечении и в профилактике бесплодия.

Демографическая ситуация в России является одной из основных медицинских и социальных проблем государственного масштаба. Во всем мире наблюдается тенденция снижения рождаемости, и хотя суммарный коэффициент рождаемости в России растет, он остается одним из самых низких на планете и не обеспечивает воспроизводство населения. Среди множества причин подобной демографической ситуации особое значение принадлежит неудовлетворительному состоянию репродуктивного здоровья населения, в частности бесплодию. Состояние репродуктивного здоровья – важная составляющая здоровья женщин, которая имеет огромное значение для оптимизации демографических показателей в стране, а также для социального благополучия, экономического роста общества и безопасности страны [1, 12].

Уровень бесплодных пар в России превышает 15%, что, согласно установкам ВОЗ, рассматривается как угроза национальной безопасности страны. С каждым годом количество бесплодных женщин возрастает примерно на 250 000 и, по данным экспертов ВОЗ, на современном этапе диагностирован у 50–80 млн женщин в мире. В России на сегодняшний день бесплодны 7-8 млн женщин и 3-4 млн мужчин. Обнаружено, что у каждой седьмой супружеской пары в России наблюдаются проблемы с зачатием, лечение бесплодия необходимо каждой пятой паре. В Европе эта цифра почти в два раза больше. Количество разводов среди бесплодных семейных пар в среднем в 6-7 раз больше, чем в семейных парах, имеющих детей. Основной причиной разводов у бездетных семей, как правило, является женское бесплодие [14].

Причинами бесплодия чаще всего являются непроходимость маточных труб, спаечный процесс в малом тазу, патология эндокринной системы, матки, иммунологическая несовместимость. Кроме того, у 20–30% женщин причину бесплодия выявить не удается. Очевидно, что образ и качество жизни влияют на функционирование репродуктивной системы женщины: особое значение имеют неполноценное питание, физические нагрузки, наличие стрессовых факторов, вредные привычки. Важность и влияние витаминов на многочисленные процессы в организме обширны, их избыток или нехватка могут являться причиной или следствием самых разных заболеваний. Витаминотерапия выступает стимулятором репродуктивной функции и способствует профилактике воспалительных процессов органов малого таза. Для физиологического функционирования женской репродуктивной системы и метаболизма половых гормонов необходимы витамины D, A, E, C [2, 11, 13, 18].

Дефицит витамина D – это метаболическая пандемия, низкий уровень витамина D у женщин репродуктивного возраста одна из основных проблем службы охраны материнства и детства, которая негативно влияет на фертильность, течение беременности, формирование плода и качество здоровья новорожденного. Витамин D принимает участие во многих жизненно важных процессах в организме человека, в том числе в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы: синтезе половых гормонов, созревании яйцеклетки и овуляции, формировании плаценты и эпигенетическом программировании плода. При низком уровне витамина D могут возникать дисфункция щитовидной железы, гормональные нарушения, нарушения менструального цикла и трансформации эндометрия. Уровень витамина D < 10 нг/мл ассоциируется с уменьшением шанса развития фолликула на 67% и наступления беременности – на 76% [6, 10, 15, 17].

Демографические процессы в стране напрямую зависят от состояния здоровья граждан страны и общества в целом. Государство рассматривает рост демографического потенциала как основную гарантию выживания в процессах мирового и регионального соперничества и борьбы. Уровень репродуктивного здоровья каждого индивидуального человека и общества в целом влияет на воспроизводство населения страны, определяет демографическую ситуацию и оказывает существенное, если не основное, значение на состояние национальной безопасности. Репродуктивное здоровье женщин на современном этапе является основополагающим фактором, обеспечивающим здоровье будущих поколений России. И, соответственно, охрана соматического и репродуктивного здоровья женщин в настоящее время является приоритетным направлением здравоохранения [8, 9, 16].

Цель исследования – изучить обеспеченность витамином D женщин с бесплодием и проанализировать особенности акушерско-гинекологического анамнеза.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 48 женщин, которые обратились в гинекологическое отделение № 2 БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии по поводу первичного и вторичного бесплодия. Диагноз был выставлен согласно Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-10). В группу контроля вошли 30 беременных на сроке гестации 7-10 недель. Возраст пациенток колебался от 27 до 38 лет, женщины состояли в браке и отмечали наличие регулярной половой жизни. У женщин был тща-

тельно собран и проанализирован гинекологический анамнез. Всем пациенткам было проведено исследование содержания витамина D.

Материалом исследования была венозная кровь пациенток. Уровень витамина D определяли по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови иммуноферментным методом (наборы фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия)). Обеспеченность витамином D оценивали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.): нормальный уровень – 30-35 нг /мл, недостаток – 10-20 нг/мл, дефицит – 10 нг/мл и ниже [5].

Статистическая обработка полученных результатов была проведена при помощи пакета в программ Statistica for Windows (версия 6.1). Рассчитывались средняя арифметическая и стандартная ошибка ($M \pm m$). При изучении различий между группами количественные параметры оценивали по критериям Стъюдента (p) и Манна – Уитни ($p_{m\text{-}u}$), относительные величины – по критерию χ^2-квадрат ($p\chi^2$) и в случае малых значений был использован точный метод Фишера (pF). Результаты оценивали как статистически достоверные при вероятности ошибки ($p < 0{,}05$) [3, 4, 7].

Результаты исследования и их обсуждение. По полученным результатам было обнаружено, что первичное бесплодие было у 16 пациенток (33,3%), вторичное – у 32 (66, 6%).

Ухудшение здоровья в целом неразрывно связано с нарушениями состояния репродуктивной системы. В соматическом анамнезе было выявлено большое количество экстрагенитальных заболеваний. Преобладали ожирение, антифосфолипидный синдром, заболевания почек, ЛОР-органов, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта – они были выявлены в 72,9% случаев. Патология щитовидной железы отмечена у 41 пациентки (85,4%).

Причем у женщин с первичным бесплодием чаще наблюдалась эндокринная патология: ожирение, нарушение функции щитовидной железы, а у пациенток со вторичным бесплодием чаще были отмечены заболевания органов дыхания, почек и желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, пациентки с бесплодием отличались высоким уровнем гинекологической заболеваемости и отягощенным акушерским анамнезом. У 31 (64,6%) были отмечены воспалительные заболевания матки и придатков, у 19 (39,6%) – миома матки, у 22 (45,8%) – эндометриоз, у 12 (25,0%) – замершие беременности, у 7 (14,5%) – самопроизвольные аборты, у 13 (27,0%) – аборты, у 6 (12,5%) – преждевременные роды. Осложнения и последствия абортов приводят к нарушениям репродуктивного здоровья, повышению уровня репродуктивных потерь и в 25% случаев к бесплодию.

Необходимо отметить что уровень гинекологической патологии был выше у пациенток со вторичным бесплодием, причем основной процент приходился на воспалительные заболевания органов малого таза, что указывает на важность профилактики абортов и инфекций, передающихся половым путем. Рост числа заболеваний, передающихся половым путем, обусловливает высокую частоту бесплодия и высокий риск рождения больного поколения.

У пациенток контрольной группы также были обнаружены экстрагенитальные заболевания (хронические заболевания почек, ЛОР-органов, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта) в 36,6% случаев. Патология щитовидной железы отмечена у 14 пациенток (46,6%).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток контрольной группы было выявлено, что уровень гинекологической патологии у них намного ниже: заболевания матки и придатков у 8 (26,7%), миома матки у 4 (13,3%), эндометриоз у 3 (9,9%), замершие беременности у 2 (6,6%), самопроизвольные аборты у 2 (6,6%), аборты у 3 (9,9%), преждевременные роды у 2 (6,6%).

По результатам нашего исследования соматическая и гинекологическая заболеваемость пациенток с бесплодием превышала таковую женщин контрольной группы.

При неясном патогенезе женского бесплодия рекомендовано исследование на наличие необходимого количества витамина D в организме, так как рецепторы к нему в большом количестве содержатся в тканях органов репродуктивной системы. При его недостаточном количестве у женщин может наблюдаться дисфункция яичников и эндометрия. Влияние витамина D на женскую фертильность комплексное, оно распространяется на весь процесс планирования, оплодотворения, вынашивания и родоразрешения.

Всем пациенткам было проведено исследование содержания витамина D в сыворотке крови. У женщин с бесплодием был обнаружен низкий уровень витамина D (14,7±1,8 нг/мл), а у пациенток контрольной группы содержание витамина D составило 30,5±1,4 нг/мл, что согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) является нижней границей физиологической нормы содержания витамина D (таблица).

Содержание витамина D у пациенток групп исследования, нг/мл

Исследуемая группа (48)	Контрольная группа (30)	*p*
14,7±1,8	30,5±1,4	$p\chi^2 < 0{,}001$

Доказано, что дефицит витамина D влияет на процессы имплантации. В организме метаболизм витамина D генетически детерминирован. Низкий уровень витамина D может обуславливать генетическая составляющая, и пациенткам с бесплодием необходимо рекомендовать исследование полиморфизма генов, участвующих в метаболизме витамина D, и в соответствии с результатами генотипирования назначать прием препаратов витамина D.

Таким образом, по полученным нами данным было обнаружено, что уровень соматической патологии у пациенток с бесплодием в 2 раза выше, чем у беременных женщин, а уровень гинекологической заболеваемости выше, чем у женщин контрольной группы: заболеваний матки и придатков в 2,4 раза, миомы матки в 3,0 раза, эндометриоза в 4,6 раза, замерших беременностей в 3,8 раза, самопроизвольных абортов в 2,2 раза, абортов в 2,7 раза, что, безусловно, указывает на влияние экстрагенитальной патологии и гинекологической заболеваемости на формирование бесплодия и важность профилактики абортов, воспалительных заболеваний начиная с подросткового возраста.

Профилактика влияния экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний на фертильность заключается в ранней диагностике возможных хронических заболеваний и адекватном лечении задолго до планирования беременности.

При этом необходимо отметить, что у пациенток с бесплодием выявлен дефицит витамина D, тогда как у беременных пациенток уровень витамина D находится в пределах физиологической нормы согласно Рекомендациям эндокринологов 2015 г.

Возможно, обеспеченность витамином D влияет на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, осложнения течения беременности, репродуктивные потери и гинекологическую заболеваемость, в том числе на фертильность. В связи с этим витамин D может применяться в комплексе при лечении и в профилактике бесплодия.

В течение последних десятилетий установлена тесная взаимосвязь репродуктивного поведения женщины и состояния ее здоровья и здоровья ее ребенка. Репродуктивное поведение населения зависит от ряда причин: социально-экономического положения, образа и качества жизни, культурного уровня, сексуального воспитания, общего состояния здоровья, генетического груза и прочих факторов, а его реализация имеет как благоприятные, так и неблагоприятные последствия для женщины и ее потомства

Литература

1. Акушерство / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1040 с.

2. *Герасимова Л.И., Денисов М.С., Денисова Т.Г.* Медико-социальные и медико-организационные факторы риска нарушений менструального цикла // Общественное здоровье и здравоохранение. 2016. № 4. С. 19–23.

3. *Гублер Е.В.* Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина, 1990. 176 с.

4. *Каминский Л.С.* Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л.: Медицина, 1964. 251 с.

5. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / *Е.А. Пигарова и др.* // Проблемы эндокринологии. 2016. № 4. С. 60–84.

6. *Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И.* Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности, перинатальные исходы // Практическая медицина. 2017. № 5(106). С. 18–21.

7. *Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б.* Статистика в медицине и биологии: руководство: в 2 т. Т. 1. Теоретическая статистика / под ред. Ю.М. Комарова. М.: Медицина, 2000. 412 с.

8. Медико-биологические факторы риска нарушений менструальной функции у девушек-студенток / *Т.Г. Денисова, М.С. Денисов, Л.И. Герасимова, Л.М. Левицкая* // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21, № 2-2. С. 20–25.

9. *Медик В.А., Юрьев В.К.* Общественное здоровье и здравоохранение. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 608 с.

10. Обеспеченность витамином Д пациенток с преэклампсией / *Т.Г. Денисова, Э.Н. Васильева, Е.Н. Шамитова, В.Г. Ассанский* // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17323 (дата обращения: 25.06.2019).

11. Ожирение как фактор риска женского бесплодия / *Я.С. Лузикова, Б.О. Енко, А.А. Майборода и др.* // Молодой ученый. 2018. № 16(202). С. 47–48. URL: https://moluch.ru/archive/202/49616/ (дата обращения: 15.04.2020).

12. Послания президента РФ Владимира Путина Федеральному Собранию // Росс. газета. 2016. 1 дек.

13. *Радзинский В.Е., Пустотина О.А.* Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.

14. Совещание координаторов по вопросам охраны здоровья женщин и детей: отчет о совещании ВОЗ. Женева: ЕРБ ВОЗ, 2015. 22 с.

15. *Heaney R.P.* Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 3(5), pp. 1535–1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.

16. *Holick M.F.* Medical progress: vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357(3), pp. 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.

17. *Rudick B., Ingles S., Chung K. et al.* Characterizing the Influence of Vitamin D Levels on IVF Outcomes. *Human Reproduction*, 2012, vol. 27, pp. 3321–3327. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/des280.

18. *Rudick B.J. et al.* Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril,* 2013, vol. 101(2), pp. 447–452. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008.

ДЕНИСОВА ТАМАРА ГЕННАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tomadenisova@rambler.ru).

ВАСИЛЬЕВА ЭЛЬВИРА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elnikvas@mail.ru).

ГРУЗИНОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elena-gruzinova00@rambler.ru).

ДЕНИСОВА ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (gubanova.elena@gmail.com).

РОМАНОВА ЛЮБОВЬ ПЕТРОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Samung2008@yandex.ru).

Tamara G. DENISOVA, Elvira N. VASILIEVA, Elena N. GRUZINOVA,
Elena A. DENISOVA, Lubov P. ROMANOVA

FEATURES OF GYNECOLOGICAL HISTORY AND VITAMIN D SUFFICIENCY IN WOMEN WITH INFERTILITY

Key words: *infertility, gynecological morbidity, vitamin D deficiency, prevention.*

The aim of the study was to analyze the gynecological history and to determine the level of vitamin D in patients with infertility. The study involved 48 women with the diagnosis: "infertility" and 30 pregnant women of 7–10 weeks of gestation. In patients, the content of vitamin D was examined by the concentration of 25 (OH)D in blood serum by the enzyme immunoassay (BIOMEDICAGRUPPE kits (Germany)). Vitamin D sufficiency was assessed according to the clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists (2015): normal level – 30–35 ng/ml, insufficiency – 10–20 ng/ml, deficit – 10 ng/ml or lower. According to the results of the study, it was revealed that the level of somatic pathology in patients with infertility is 2 times higher than in pregnant women, and the level of gynecological morbidity and obstetric complications is higher than in women of the control group: diseases of the uterus and uterine adnexa are 2.4 times more often, uterine fibroids are 3.0 times more often, endometriosis is 4.6 more often, missed abortions are 3.8 more often, spontaneous abortions are 2.2 times more often, abortions are 2.7 times more often. At the same time, patients with infertility were found to have vitamin D deficiency, while in pregnant patients vitamin D levels were within the limits of the physiological norm. Thus, it is possible that vitamin D sufficiency affects the reproductive system functioning, the level of reproductive losses, gynecological morbidity, including infertility, respectively, vitamin D can be used in combination in the treatment and prevention of infertility.

References

1. Radzinskii V.E., Fuks A.M., eds. *Akusherstvo* [Obstetrics]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 1040 p.

2. Gerasimova L.I., Denisov M.S., Denisova T.G. *Mediko-sotsial'nye i mediko-organizatsionnye faktory riska narushenii menstrual'nogo tsikla* [Medical social and institutional risk factors of menstrual disorders]. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie*, 2016, no. 4, pp. 19–23.

3. Gubler E.V. *Informatika v patologii, klinicheskoi medicine i pediatrii* [Computer science in pathology, clinical medicine and pediatrics]. Leningrad, Meditsina Publ., 1990, 176 p.

4. Kaminskii L.S. *Statisticheskaya obrabotka laboratornyh i klinicheskih dannyh* [Statistical processing of laboratory and clinical data]. Leningrad, Meditsina Publ., 1964, 251 p.

5. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh* [Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endokrinologii*, 2016, no. 4, pp. 60–84.

6. Mal'tseva L.I., Vasil'eva E.N., Denisova T.G., Gerasimova L.I. *Obespechennost' vitaminom D i korrektsiya ego defitsita pri beremennosti, perinatal'nye iskhody* [Provision of vitamin D and correction of its deficiency during pregnancy, perinatal outcomes]. *Prakticheskaya meditsina*, 2017, no. 5(106), pp. 18–21.

7. Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v meditsine i biologii: rukovodstvo*: *v 2 t. T. 1. Teoreticheskaya statistika* [Statistics in Medicine and Biology: A Guide. 2 vols. Vol. 1. Theoretical statistics]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, 412 p.

8. Denisova T.G., Denisov M.S., Gerasimova L.I., Levitskaya L.M. *Mediko-biologicheskie faktory riska narushenii menstrual'noi funktsii u devushek-studentok* [Biomedical risk factors for menstrual dysfunction in female students]. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*, 2018, vol. 21, no. 2-2, pp. 20–25.

9. Medik V.A., Yur'ev V.K. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie. 2-e izd., ispr. i dop.* [Public health and healthcare. 2nd ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 608 p.

10. Denisova T.G., Vasil'eva E.N., Shamitova E.N., Assanskii V.G. Obespechennost' vitaminom D patsientok s preeklampsiei [Vitamin D availability in patients with preeclampsia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya,* 2015, no. 3. Available at: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17323 (Access Date 2019, Juny 25).

11. Luzikova Ya.S., Enko B.O., Maiboroda A.A. et al. *Ozhirenie kak faktor riska zhenskogo besplodiya* [Obesity as a risk factor for female infertility]. *Molodoi uchenyi,* 2018, no. 16(202), pp. 47–48. Available at: https://moluch.ru/archive/202/49616 (Access Date 2020, Apr. 15).

12. *Poslaniya prezidenta RF Vladimira Putina Federal'nomu Sobraniyu* [Messages from the President of the Russian Federation Vladimir Putin to the Federal Assembly]. *Rossiiskaya gazeta*, 2016, Dec. 1.

13. Radzinskii V.E., Pustotina O.A. *Planirovanie sem'i v XXI veke*. [Family planning in the twenty-first century]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 256 p.

14. *Soveshchanie koordinatorov po voprosam okhrany zdorov'ya zhenshchin i detei: otchet o soveshchanii VOZ* [Meeting of focal points for women's and children's health: report of a WHO meeting]. Zheneva, ERB VOZ, 2015, 22 p.

15. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 3(5), pp. 1535–1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.

16. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357(3), pp. 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.

17. Rudick B., Ingles S., Chung K. et al. Characterizing the Influence of Vitamin D Levels on IVF Outcomes. *Human Reproduction*, 2012, vol. 27, pp. 3321–3327. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/des280.

18. *Rudick B.J. et al.* Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril,* 2013, vol. 101(2), pp. 447–452. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.008.

TAMARA G. DENISOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tomadenisova@rambler.ru).

ELVIRA N. VASILIEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (elnikvas@mail.ry)

ELENA N. GRUZINOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ELENA A. DENISOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary. .(gubanova.elena@gmail.com)

LUBOV P. ROMANOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology with a course of hygiene, Chuvash State University, Russia, Cheboksary. (Samung2008@yandex.ru)

УДК 614.812:616-001-073.43
ББК Р458.1-439,3

В.Н. ДИОМИДОВА, И.Н. АБЫЗОВ,
С.А. АНЮРОВ, Е.А. РАЗБИРИНА, Н.В. ФЁДОРОВА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОТЛОЖНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОКАЗАНИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТРАВМАХ

Ключевые слова: *неотложное ультразвуковое исследование, множественная травма, скорая помощь.*

Цель исследования – изучить эффективность неотложной ультразвуковой диагностики при оказании скорой медицинской помощи пострадавшим со множественными травмами. Ретроспективно проанализированы результаты неотложных ультразвуковых исследований 129 человек, поступивших со множественными травмами в приемное отделение бюджетного учреждения «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии, где первую группу (N1; n = 44) составили пациенты, прошедшие ультразвуковое исследование по ургентным показаниям в 2017г., вторую (N2; n = 58) – в 2018 г., третью N3 (n = 28) – в 2019 г. Мужчин среди них было – 89 (68,9%), женщин – 40 (31,01%). Возрастной диапазон пациентов составил от 18 до 80 лет (средний возраст – 43,9±6,7 года). Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) по неотложным показаниям (сканер Sonoscape S20). Установлено, что система FAST протоколов показывает высокую эффективность при травматическом повреждении органов грудной, брюшной, тазовой полостей и забрюшинного пространства и рекомендуется для внедрения в обязательный диагностический алгоритм исследования при всех видах травм на первом этапе оказания неотложной медицинской помощи.

Актуальность. Несмотря на эффективное развитие медицины в последние годы, показатели смертности от несвоевременной диагностики и непроведенного оперативного вмешательства при травмах сохраняются высокими [9]. По данным ВОЗ, ежегодно 5 миллионов человек теряют свою жизнь в результате полученных травм, среди них 50% составляют молодые люди в возрасте от 15 до 44 лет [14]. Ежедневно увеличивается число транспортного, производственного, бытового травматизма. В большинстве случаев встречаются сочетанные травмы – повреждение какого-либо внутреннего органа и травмы опорно-двигательного аппарата [12]. Пациенты с сочетанной травмой имеют высокий риск развития летального исхода из-за множества источников кровотечения и очагов разрушенной структуры тканей [10]. Таким пациентам в целях сокращения времени до начала оказания медицинской помощи необходимо в срочном порядке определить характер и локализацию повреждений [2]. При этом именно этап неотложной диагностики в условиях дефицита времени и должной информации о пациенте является наиболее трудным [11]. Так как именно из-за отсутствия неотложной диагностики в случаях сочетанных множественных травм внутренних органов от недиагностированного источника внутреннего кровотечения погибают пациенты.

Продолжается поиск путей своевременной и быстрой диагностики травматических повреждений органов. В последние годы в перечне компетенций российского врача скорой медицинской помощи рекомендовано в неотложных случаях использование технологий ультразвуковой диагностики [5].

При нестабильном состоянии пациента рационально проведение так называемого «целевого УЗИ при травме» (Focused Assessment with Sonography in Trauma, FAST). При травматическом повреждении внутренних органов, со-

провождающемся внутренним кровотечением, происходит скапливание свободной жидкости в определенных областях. FAST – это скрининговый метод, который позволяет выполнять исследование на этапе оказания скорой медицинской помощи. Своевременное применение у пострадавших с сочетанной травмой FAST-протокола при оказании неотложной помощи позволяет определить характер повреждения и ускорить выполнение хирургического вмешательства на поврежденных органах [7]. При этом ставится задача выявления на возможно раннем этапе жизнеугрожающих последствий повреждений органов (пневмоторакса, гемоторакса, тампонады сердца) для своевременного проведения жизнеспасающих оперативных вмешательств [3].

Имеются сообщения о новой категории использования ургентного ультразвукового исследования как «реанимационного», рекомендованного американскими врачами экстренной медицинской помощи [16]. Rapid Ultrasound in Shock (RUSH) – «быстрый ультразвук при шоке» ввиду возможности неотлагательного применения данного информативного и безопасного метода исследования неотложных пациентов является необходимым инструментом в оценке угрожающих жизни состояний [4].

Цель данного исследования – изучить диагностическую эффективность неотложной ультразвуковой диагностики при оказании скорой медицинской помощи пострадавшим со множественными травмами.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно проанализированы результаты неотложных ультразвуковых исследований 129 человек, поступивших со множественными травмами в приемное отделение БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии за период с 01.01.2017 по 31.12.2019 г., где первую группу (N1; n = 44) составили пациенты, прошедшие ультразвуковое исследование по ургентным показаниям в 2017г., вторую (N2; n = 58) – в 2018 г., третью N3 (n = 28) – в 2019 г. Мужчин среди них было 89 человек (68,9%), женщин – 40 человек (31,01%). Возрастной диапазон пациентов составил от 18 до 80 лет (средний возраст – 43,9±6,7 года).

Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) по неотложным показаниям на ультразвуковом сканере Sonoscape S20 по стандартной методике конвексным, внутриполосным, линейным датчиками частотой 3,5-9,0 Мгц.

Использованы следующие способы ультразвуковых исследований: трансабдоминальный (стандартный) – через переднюю брюшную стенку; трансполостной – внутриполостной с введением датчика в прямую кишку или влагалище; транспромежностный – через мягкотканные структуры промежности; трансреберный – через межреберные пространства (при подозрении на повреждения органов грудной полости, плевры, диафрагмы).

На основании FAST протокола [7] для выявления свободной жидкости в полостях и исключения наличия внутреннего кровотечения использовалась методика ультразвукового сканирования в следующих восьми стандартных зонах:

1) правый верхний квадрант – в правой плевральной полости;
2) правый верхний квадрант – в гепаторенальном кармане;
3) левый верхний квадрант – в левой плевральной полости;
4) левый верхний квадрант – в спленоренальном кармане;

5) надлобковая область – в полости таза;
6) субкостальная область – поиск жидкости в перикарде;
7) верхняя часть грудной клетки справа – поиск пневмоторокса справа;
8) верхняя часть грудной клетки слева – поиск пневмоторокса слева.

Достоверность данных неотложного УЗИ подтверждалась результатами клинико-лабораторного, анамнестического, хирургического вмешательства, аутопсии, другими методами диагностики. Статистическую обработку проводили с использованием методов медицинской статистики, полученные данные представлены абсолютными (количество случаев) и относительными (%) величинами. Достоверность данных УЗИ считалась статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ структуры травм пациентов, прошедших неотложное УЗИ, показал следующую картину. Большую долю среди исследованных составили пациенты с изолированной множественной травмой органов живота – 54 человека (41,86%). С сочетанной тупой травмой органов брюшной и грудной полостей выявлено 49 человек (37,98%), с колото-резаными ранениями органов живота и грудной полости – 26 человек (20,16%).

Проведена сравнительная оценка результатов неотложной УЗИ в сравниваемых группах за анализируемый период (2017–2019 гг.). На рисунке показан гендерный состав пациентов с политравмами в группах исследования.

Гендерный состав пациентов
с политравмами в группах исследования

Согласно результатам исследования, дорожно-транспортные происшествия (ДТП), вызвавшие повреждения органов, занимали 1-е место среди причин травм – у 66 человек (51,16%). Меньшую долю составили бытовые травмы – у 27 (20,93%), скрытые обстоятельства – у 27 (20,16%) и падения с высоты – у 10 человек (7,75%) ($p < 0,05$).

Анализ результатов неотложного УЗИ в изучении характера травматических повреждений в группах исследования показал следующее. В группе N1 (n = 44) эхографически в первых местах доминировали травматические повреждения паренхиматозных органов брюшной полости (печени 18,18%, селезенки 15,91%), в группе N2 ($n = 58$) – легких (20,69%), кишечника (20,69%), в группе N3 ($n = 28$) – легких (22,86%) и селезенки (17,14%) ($p < 0,05$). Подробный анализ представлен в таблице.

Структура частоты травматического повреждения органов в группах исследования

Орган	N1 (*n* = 44)		N2 (*n* = 58)		N3 (*n* = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Печень	8	18,2	7	12,1	3	10,7
Селезенка	7	15,9	8	13,8	6	21,4
Почки	5	11,4	6	10,3	5	17,8
Легкие	7	15,9	12	20,7	8	28,6
Мочевой пузырь	3	6,8	2	3,4	1	3,6
Диафрагма	2	4,5	1	1,7	2	7,2
Кишечник	5	11,4	12	20,7	1	3,6
Желудок	3	6,8	4	6,7	0	0
Пищевод	1	2,3	1	1,7	0	0
Забрюшинная клетчатка	2	4,5	3	5,2	2	7,2
Поджелудочная железа	1	2,3	2	3,4	0	0

Основным признаком травматического повреждения органов брюшной и грудной полостей и забрюшинного пространства было обнаружение свободной жидкостной структуры (крови) в полостях и межорганном пространстве, что в первые часы визуализировалось в виде анэхогенной аваскулярной структуры. При неотложном УЗИ во всех группах исследования при этом были разрывы органов: N1 – 43,2% (у 19 пациентов), N2 – 32,8% (у 19), N3 – 57% (у 16 пациентов) ($p < 0,05$).

Частота выявления свободной жидкостной структуры с применением неотложной ультразвуковой диагностики при повреждениях внутренних органов живота была следующей (в положении пациента лежа на спине). Во всех подгруппах (N1–N3) преобладало число случаев наличия жидкости преимущественно в левом верхнем квадранте – у 29 (22,5%), в полости таза – 23 (17,8%), в правом верхнем квадранте – 17 (13,2%) ($p < 0,05$).

Гематомы органов, требующие оперативного вмешательства, эхографически обнаружены в несколько меньшем количестве и, соответственно, составили в N1 – 25,0% (у 11 пациентов), N2 – 27,6% (у 16 пациентов), N3 – 39,3% (у 11 пациентов) ($p < 0,05$).

Диагностическая эффективность неотложного УЗИ во всех группах составила 100% (все исследования успешно завершены, данные подтверждены результатами операций и аутопсий).

По данным некоторых исследователей, чувствительность УЗД в выявлении свободной жидкости в плевральных полостях, перикардиальной полости и при обнаружении пневмоторакса при травме достигает 93,75%, специфичность – 99,24%. Авторы также указывают, что чувствительность FAST в неотложной клинической ситуации доходит до 63–100%, специфичность – 90–100% [3, 7, 16]. Эти данные совпадают с результатами нашего исследовании (при выявлении жидкости чувствительность неотложного ультразвукового исследования – 96%, специфичность – 89%). На этапе исследования пациентов со множественными сочетанными травмами в приемном отделении ургентное ультразвуковое исследование позволило диагностировать травматические повреждения органов в 96% случаев с оценкой степени тяжести травмы [6].

Основные преимущества неотложного ультразвукового исследования на этапах оказания скорой медицинской помощи: быстрая диагностика наличия свободной жидкости в определенных областях (в правом, левом верхних квадрантах; надлобковой, субкостальной областях; верхней части грудной

клетки); проведение ультразвукового исследования не имеет противопоказаний, выполняется неотлагательно, нередко – в комплексе с реанимационными мероприятиями и интраоперационно. Использование RUSH-протокола ультразвукового исследования при оказании неотложной медицинской помощи позволит повысить в целом качество медицинской помощи [4, 6, 15, 16].

Метод трансабдоминальной ультразвуковой диагностики позволяет не только своевременно диагностировать патологию паренхиматозных органов брюшной полости, но и оценить целостность стенки и состояние структуры и полых органов пищеварения [1, 8].

В практическом здравоохранении почти всех стран мира в настоящее время в отделениях неотложной медицинской помощи активно внедряется оказание ургентного ультразвукового исследования как обязательный стандарт [13, 15].

Накопленный на сегодняшний день опыт по применению метода неотложного ультразвукового исследования пострадавших со множественными травмами уже при поступлении в приемное отделение предоставляет возможность быстро поставить верный диагноз, что увеличивает шанс на спасение жизни пострадавшего.

Выводы. Использование ультразвукового исследования на первом этапе оказания неотложной помощи пациентам показало высокую диагностическую эффективность при травматическом повреждении органов грудной, брюшной, тазовой полостей и забрюшинного пространства и рекомендуется для внедрения в обязательный диагностический алгоритм исследования при всех видах травм.

Литература

1. *Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Михайлов М.К., Яхин М.М., Нургалиев Р.Г., Сахапова Л.Р., Сафиуллина Л.Р., Диомидова В.Н., Уткельбаев Р.И.* Комплексная клинико-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилородуоденальной зоны. Набережные Челны, 2010.

2. *Баррис Д., Ре С., Кауфман С., Остин Б.А.* Реанимация для неконтролируемого геморрагического шока // Травма. 2000. № 2. С. 216–223.

3. *Блаженко А.Н., Завражнов А.А., Дубров В.Э., Ханин М.Ю., Блаженко А.А., Багов О.Х.* Оценка информативности методов диагностики сочетанных и множественных повреждений в остром периоде политравмы в условиях травмоцентра 1-го уровня // Скорая медицинская помощь. 2011. Т. 12, № 4. С. 68–74.

4. *Булач Т.П., Афанасьева И.В.* Ультразвуковая диагностика в работе врача скорой медицинской помощи (протоколы ургентного ультразвукового исследования. Часть II) // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 3. С. 68–74.

5. *Булач Т.П., Петрова Н.В, Изотова О.Г., Афанасьева И.В.* Ультразвуковая диагностика в работе врача скорой медицинской помощи (протоколы ургентного ультразвукового исследования. Часть 1) // Скорая медицинская помощь. 2018. № 3. С. 83–89.

6. *Васильев А.Ю.* Лучевая диагностика политравмы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2010. № 4. С. 13–17.

7. *Гринь А.А., Данилова А.В., Сергеев К.С.* Опыт использования FAST-протокола у пациента с политравмой, сопровождающейся переломами костей таза и бедра // Политравма. 2018. № 1. С. 60–64.

8. *Диомидова В.Н.* Визуальная характеристика неизмененного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. 2015. № 4. С. 46–55.

9. *Доровских Г.Н., Горлина А.Ю.* Лучевая диагностика и лечение политравмы согласно протоколам ATLS (обзор литературы и собственные наблюдения) // Радиология-практика. 2014. № 5. С. 73–81.

10. *Ермолаев А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А., Картавенко В.И., Епифанова Н.М.* Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме // Хирургия. 2003. № 12. С. 7–11.

11. *Иова А.С., Крюкова И.А., Иова Д.А.* Пансоноскопия при политравме (новая медицинская технология) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2014. Т. II, вып. 1. С. 30–33.

12. *Каплан А.В.* К вопросу о классификации и причинах политравмы // Военно-медицинский журнал. 1984. № 4. С. 30–33.

13. *Ма О.Дж.* Ультразвуковое исследование в неотложной медицине. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. С. 90–120.

14. Хирургическая помощь. Травматизм [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения: сайт. URL: https://www.who.int/surgery/challenges/esc_injuries/ru.

15. *Peterson D., Arntfield R.T.* Critical care ultrasonography. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2014, vol. 32, no. 4. pp. 907–926.

16. *Wongwaisayawan S., Suwannanon R., Prachanukool T. et al.* Trauma Ultrasound. *Ultrasound. Med. Biol.*, 2015, vol. 41, no. 10, pp. 2543–2561.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, декан медицинского факультета, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru).

АБЫЗОВ ИЛЬДАР НУРАХМЕДОВИЧ – ассистент кафедры общей хирургии и онкологии, Чувашский государственный университет; главный врач, БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии, Россия, Чебоксары.

АНЮРОВ СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ – ассистент кафедры хирургических болезней, Чувашский государственный университет; заместитель главного врача, БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии, Россия, Чебоксары.

РАЗБИРИНА ЕКАТЕРИНА АНАТОЛЬЕВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

ФЁДОРОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – заведующая отделением УЗИ, БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии, Россия, Чебоксары.

Valentina N. DIOMIDOVA, Ildar N. ABYZOV,
Sergey A. ANYUROV, Ekaterina A. RAZBIRINA, Nataliya V. FEDOROVA

EFFECTIVENESS OF EMERGENCY ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN PROVIDING EMERGENCY MEDICAL CARE FOR INJURIES

Key words: *emergency ultrasound examination, multiple trauma, ambulance.*

The purpose of the study is to study the diagnostic effectiveness of emergency ultrasound diagnostics in providing emergency medical care to casualties with multiple injuries. The results of emergency ultrasound examinations of 129 people were retrospectively analyzed; the casualties were admitted with multiple injuries to the emergency department of the Budget Institution "Emergency Medical Care Hospital" of Public Health Ministry of Chuvashia, where the first group (N1; n = 44) included patients who underwent ultrasound for urgent indications in 2017, the second (N2; n = 58) – in 2018, the third N3 (n = 28) – in 2019. There were 89 men (68.9%) and 40 women (31.01%). The age range of patients was from 18 to 80 years (the average age was 43.9±6.7 years). All patients underwent an ultrasound examination (US) for urgent indications (Sonoscape S20 scanner). It is established that the FAST Protocol system shows high efficiency in traumatic damage of the thoracic, abdominal, pelvic and retroperitoneal cavities and is recommended for introduction into the mandatory diagnostic algorithm of examination for all types of injuries at the first stage of emergency medical care.

References

1. Akberov R.F., Zyyatdinov K.Sh., Mikhailov M.K., Yakhin M.M., Nurgaliev R.G., Sakhapova L.R., Safiullina L.R., Diomidova V.N., Utkel'baev R.I. *Kompleksnaya kliniko-luchevaya diagnostika zabolevanii, funktsional'nykh narushenii, porokov razvitiya i opukholevykh porazhenii pishchevoda, zheludka i piloroduodenal'noi zony* [Comprehensive clinical-beam diagnosis of diseases, functional disorders, malformations and tumor lesions of the oesophagus, stomach and pylorododenal zone]. Naberezhnye Chelny, 2010.

2. Barris D., Re S., Kaufman S., Ostin B.A. *Reanimatsiya dlya nekontroliruemogo gemorragicheskogo shoka* [Resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock]. Travma, 2000, no. 2, pp. 216–223.

3. Blazhenko A.N., Zavrazhnov A.A., Dubrov V.E., Khanin M.Yu., Blazhenko A.A., Bagov O.Kh. *Otsenka informativnosti metodov diagnostiki sochetannykh i mnozhestvennykh povrezhdenii v ostrom periode politravmy v usloviyakh travmotsentra 1-go urovnya* [Assessment of informative methods of diagnosing combined and multiple injuries in the acute period of polytrauma in the conditions of the trauma center of the 1st level]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 68–74.

4. Bulach T.P., Afanas'eva I.V. *Ul'trazvukovaya diagnostika v rabote vracha skoroi meditsinskoi pomoshchi (protokoly urgentnogo ul'trazvukovogo issledovaniya. Chast' II)* [Ultrasound diagnostics in the work of an emergency physician (protocols of urgent ultrasound. Part II)]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*, 2019, vol. 20, no. 3, pp. 68–74.

5. Bulach T.P., Petrova N.V, Izotova O.G., Afanas'eva I.V. *Ul'trazvukovaya diagnostika v rabote vracha skoroi meditsinskoi pomoshchi (protokoly urgentnogo ul'trazvukovogo issledovaniya. Chast' 1)* [Ultrasound diagnostics in the work of an emergency physician (protocols of urgent ultrasound. Part 1)]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*, 2018, no. 3, pp. 83–89.

6. Vasil'ev A.Yu. *Luchevaya diagnostika politravmy* [Radiation diagnosis of polytrauma]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2010, no. 4, pp. 13–17.

7. Grin' A.A., Danilova A.V., Sergeev K.S. *Opyt ispol'zovaniya FAST-protokola u patsienta s politravmoi, soprovozhdayushcheisya perelomami kostei taza i bedra* [Experience with FAST protocol in a patient with a polytrauma accompanied by fractures of the pelvic and hip bones]. *Politravma*, 2018, no. 1, pp. 60–64.

8. Diomidova V.N. *Vizual'naya kharakteristika neizmenennogo i operirovannogo zheludka pri ul'trazvukovom issledovanii* [Visual characteristic of an unmodified and operated stomach during ultrasound examination]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2015, no. 4, pp. 46–55.

9. Dorovskikh G.N., Gorlina A.Yu. *Luchevaya diagnostika i lechenie politravmy soglasno protokolam ATLS (obzor literatury i sobstvennye nablyudeniya)* [Radiation diagnosis and treatment of polytrauma according to ATLS protocols (literature review and own observations)]. *Radiologiya-praktika*, 2014, no. 5, pp. 73–81.

10. Ermolaev A.S., Abakumov M.M., Sokolov V.A., Kartavenko V.I., Epifanova N.M. *Obshchie voprosy okazaniya meditsinskoi pomoshchi pri sochetannoi travme* [Common issues of care for combined trauma]. *Khirurgiya*, 2003, no. 12, pp. 7–11.

11. Iova A.S., Kryukova I.A., Iova D.A. *Pansonoskopiya pri politravme (novaya meditsinskaya tekhnologiya)* [Pansonoscopy in polytrauma (new medical technology)]. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*, 2014, vol. II, iss. 1, pp. 30–33.

12. Kaplan A.V. *K voprosu o klassifikatsii i prichinakh politravmy* [To the question of classification and causes of polytrauma]. *Voenno-meditsinskii zhurnal*, 1984, no. 4, pp. 30–33.

13. Ma O.Dzh. *Ul'trazvukovoe issledovanie v neotlozhnoi meditsine* [Ultrasound in emergency medicine]. Moscow, BINOM. Laboratoriya znanii Publ., 2014, pp. 90–120.

14. *Khirurgicheskaya pomoshch'. Travmatizm* [Surgical care. Injuries]. Available at: https://www.who.int/surgery/challenges/esc_injuries/ru.

15. Peterson D., Arntfield R.T. Critical care ultrasonography. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2014, vol. 32, no. 4. pp. 907–926.

16. Wongwaisayawan S., Suwannanon R., Prachanukool T. et al. *Trauma Ultrasound. Ultrasound. Med. Biol.*, 2015, vol. 41, no. 10, pp. 2543–2561.

VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Dean of the Medicine Faculty, Head of the Department of Propedaedeutics of Internal Diseases with Radio Diagnosis Course, Chuvash State University; Head of the Ultrasonic Diagnosis Department, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru).

ILDAR N. ABYZOV – Assistant Lecturer, Department of General Surgery and Oncology, Chuvash State University; Chief Medical Officer, Hospital of Emergency Medicine, Russia, Cheboksary.

SERGEY A. ANYUROV – Assistant Lecturer, Department of Surgical Diseases, Chuvash State University; Deputy Chief Medical Officer, Hospital of Emergency Medicine, Russia, Cheboksary.

EKATERINA A. RAZBIRINA – Student of Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

NATALIYA V. FEDOROVA – Head of the Ultrasound Department, Hospital of Emergency Medicine, Russia, Cheboksary.

УДК 616.89/615.851
ББК 56.14

О.В. КРАЛЯ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОКАЗАНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Ключевые слова: *психотерапия, пандемия, COVID-19, психосинтез, тревога, тревожные расстройства.*

Стремительное изменение привычного уклада жизни в связи с пандемией COVID-19 в нашей стране, как и в целом в мире, не может не отразиться на состоянии психического здоровья населения. В сложившихся условиях крайне значимым фактором сохранения и поддержания психического здоровья населения является дистанционная медицина (телемедицина), при этом психиатрия, и особенно психотерапия, стала первой в истории медицины, где были успешно и масштабно применены технологии видеоконференций и видеосвязи для оказания консультативной и психотерапевтической помощи пациентам. Необходимо срочное обучение врачей-психиатров навыкам краткосрочной психотерапии и кризисному консультированию, участие в работе горячих линий, привлечение психологов к консультационной работе. Соответственно, в условиях пандемии COVID-19 крайне важными являются профилактика и терапия психопатологических расстройств, связанных с ситуацией длительного воздействия стресса, вызванного не только распространением опасного инфекционного заболевания, но и вынужденным нахождением в режиме самоизоляции и переходом на дистанционный формат работы. Одним из главнейших способов решения данной проблемы является работа психологов, врачей-психиатров и психотерапевтов с пациентами с использованием методов телемедицины, одним из главнейших условий эффективной дистанционной работы является краткосрочность методик психотерапии.

Введение. Стремительное изменение привычного уклада жизни в связи с пандемией COVID-19 в нашей стране, как и в целом в мире, не может не отразиться на состоянии психического здоровья населения. По результатам исследования ВЦИОМ, подавляющее большинство россиян испытывают тревогу по поводу экономического кризиса, связанного с пандемией COVID-19 – 84%, при этом 70% респондентов прогнозировали ухудшение ситуации [1]. Данное исследование было проведено в три этапа, и каждый этап опроса показывал, что тревожные настроения в обществе растут, что вызывает серьезные опасения за состояние психического здоровья населения.

Аналогичным образом обстоят дела и за рубежом. По данным опроса населения США, проведенного Американской психиатрической ассоциацией (APA), почти 50% опрошенных испытывают выраженный уровень тревоги, при этом 40% опасаются, что они или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и даже умереть. Введение карантина на некоторых территориях США, в свою очередь, привели к всплеску стрессовых расстройств среди населения. Одновременно с этим явлением растет продажа оружия, открытые проявления агрессии среди населения в США [3, 6,7,12].

В сложившихся условиях крайне значимым фактором сохранения и поддержания психического здоровья населения является дистанционная медицина (телемедицина), при этом психиатрия, и особенно психотерапия, стала первой в истории медицины, где были успешно и масштабно применены технологии видеоконференций и видеосвязи для оказания консультативной и психотерапевтической помощи пациентам.

В нынешней ситуации введенного на территории РФ режима самоизоляции врач-психиатр/психотерапевт обязан не только предоставить пациенту возможность получить консультацию по видеосвязи, но и оказать квалифицированную психотерапевтическую помощь. В связи с этим крайне важным нам видится повышение квалификации врачей-психиатров в области психотерапии, а также обучение особенностям именно дистанционного консультирования.

В настоящее время уже разработаны рекомендации по оказанию психиатрической помощи, в которых указаны также основные цели и задачи психотерапевтической работы в условиях пандемии [3].

В частности, рекомендуется оказывать помощь дистанционно, с использованием современных мессенджеров и вебинарных площадок (skype, zoom и других), при этом помощь заключается прежде всего в создании управляемой ситуации, то есть формировании субъективного ощущения контроля над своей жизнью у пациента, оказании вербальной поддержки, проведении мероприятий психообразования и назначении соответствующей целесообразной психофармакотерапии в случае необходимости. Помимо этого значимым является совместная с пациентом выработка паттернов рационального поведения и стратегии преодоления сложившейся жизненной ситуации с целью разрешения проблем. «Основной целью психологической поддержки и проводимой психотерапии должно быть увеличение сопротивляемости и устойчивости личности пациента к кризисным ситуациям, в том числе к деструктивному суицидальном и агрессивному поведению» [3].

Как наглядно демонстрирует современная мировая практика, задержка организации психолого-психотерапевтической помощи в ситуации пандемии и принятых мер самоизоляции может привести к острому психологическому кризису вплоть до попыток совершения суицида и/или к последующему переводу пограничной психопатологической симптоматики в хроническое течение с формированием признаков стрессовых расстройств [8, 11], а у лиц с уже имеющимися психическими расстройствами может привести к серьезному обострению заболевания с ухудшением дальнейшего прогноза его течения [9].

В соответствии с информационным письмом Министерства здравоохранения РФ «Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19», в условиях пандемии особо часто могут встречаться острые реакции на стресс, что подтверждается зарубежными исследованиями, а также тревожные, тревожно-депрессивные реакции, соматоформные расстройства, панические атаки, суицидоопасные поведенческие реакции [2].

В связи с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ необходима доступная и адекватная психотерапевтическая и психологическая онлайн-помощь людям, страдающим психическими расстройствами. Целью данной работы является выбор психотерапевтических методик для дистанционного консультирования в условиях пандемии COVID-19.

Материалы исследования. Одним из главнейших условий оказания помощи с использованием методов телемедицины мы видим краткосрочность психотерапии.

Нами были сформулированы следующие критерии выбора психотерапевтических методик, наиболее пригодных для эффективной дистанционной работы:

1. Эффективность коррекции психических нарушений у пациентов с пограничными психопатологическими и психосоматическими расстройствами.

2. Возможность быстрого оказания помощи обратившемуся пациенту в пределах одной консультации.

3. Быстрое обучение этим методикам и их основным принципам врачей-психиатров и психотерапевтов, в том числе дистанционно.

К таковым методикам психотерапии можно отнести нейролингвистическое программирование, недирективную гипнотерапию (по Д. Элману и М. Эриксону), когнитивно-поведенческую терапию, психосинтез, рациональную терапию, гештальт-терапию [5].

Нами опробованы комбинированные методики работы, сочетание приемов недирективной гипнотерапии и психосинтеза, гештальт-терапии и управляемой визуализации по К. Саймонтону, рефрейминга и недирективной гипнотерапии по М. Эриксону и др.

Прекрасно иллюстрирует возможности дистанционной психотерапии интегративная методика психотерапии, основанная на принципах недирективной гипнотерапии М.Эриксона и психосинтеза личности Е.В. Кучеренко, при проведении которой у пациента складывается ощущение присутствия на личном сеансе психотерапии [4,10].

Комбинированная методика психосинтеза и недирективной гипнотерапии по работе с тревогой «Наблюдение за телом и ощущениями». «Я попрошу вас устроиться поудобнее (на стуле, на кушетке, в кресле и т.п.), и мысленно, с закрытыми глазами, представьте, как расположены ваши руки и как расположены ваши ноги. Совсем не обязательно при этом видеть свое лицо. И можно сделать несколько глубоких и спокойных вдохов и выдохов, пока вы не заметите, что ваше дыхание стало ровным и спокойным, в то время как тело приятно расслабилось. Если еще осталось напряжение где-то в теле, вы можете усилить его с помощью сознательного напряжения мышц, а через несколько мгновений расслабить эти мышцы. Вы можете обратить внимание, как расслабились мышцы головы, лица, шеи, плеч, рук, груди, и постепенно вы можете почувствовать, как расслабляются мышцы живота и бёдер, теплеет спина, поясница и ощущение теплого расслабления приятно успокаивает мышцы ног. Тепло может даже струиться с кончиков ваших пальцев рук и ног. Это легко можно почувствовать, просто закрыв глаза и представив себе, что вы решили тихо и спокойно отдохнуть от всего, что мешает вашему огромному желанию отдохнуть.

Вы можете обратить свое внимание на ощущение тела, мысленно просматривая своё тело сверху вниз или наоборот. Я не знаю, как вам удобно это делать, и это неважно, так как сейчас вы можете проверить, как меняются ощущения вашего тела. И это очень интересно проверить, как ваше тело может легко и без усилий изменить любое ощущение на то, которое вы сами можете выбрать. Например, вы можете представить себе, что одна из рук стала теплее, чем другая, а еще можно ощутить, как одна рука стала легче другой и сама по себе поднимается маленькими движениями вверх. Или только пальцы руки. Вы просто ощущаете, что любое ваше представление о движении в теле включает микродвижения именно в том месте, о котором вы подумали.

И вы можете представить себе любые приятные ощущения в вашем теле, любые приятные воспоминания. Продолжайте представлять всё, что вам нравиться или не нравиться ощущать в теле и делайте это столько, сколько хотите.

И если вы почувствовали, как именно и какие именно ощущения в теле могут влиять на ваше приятное или неприятное настроение, тогда вы можете направить свое внимание на эмоции и чувства. Это именно те переживания, с помощью которых вы реагируете на всё, что происходит с вами и вокруг вас. Вы можете оставить ваши глаза закрытыми до конца упражнения, но это неважно.

Важно просто наблюдать за своим текущим эмоциональным состоянием. Какие переживания вас переполняют? Что конкретно вы чувствуете? Как именно вы различаете свои чувства, например, то, что именно это конкретное чувство вы переживаете в данный момент времени? Пока вы наблюдаете за своим эмоциональным состоянием, в голову могут прийти приятные воспоминания о комфортном, спокойном и безопасном месте, в котором вы чувствуете себя уверенно и легко. Это может быть реальное место или такое, которое легко себе представить: на природе, в саду, в вашем доме, на берегу моря, это не важно.

Обратите внимание на то, что происходит вокруг вас, какое время года, какая погода, есть ли в этом приятном месте другие люди или вы предпочитаете побыть наедине. Вы можете почувствовать приятные телесные ощущения, звуки, запахи и даже вкусы. Интенсивность того, что вы видите, слышите и чувствуете в теле, может быть любая, может быть очень явной, а может чувствоваться едва-едва, это не важно: главное, чтобы в этом месте вы чувствовали себя уверенно, легко, спокойно, безопасно и комфортно. Полностью почувствуйте удовлетворение и приятную эмоцию – может быть это будет радость или спокойствие, может быть это будет стойкое чувство уверенности в себе или именно то, что вы хотите.

Вы можете побыть какое-то время в этом месте и запомнить, что бессознательное в любой момент поможет оказаться тут именно тогда, когда вам надо, так как именно здесь вы переживаете свои самые важные для вас эмоции, поскольку эти эмоции – это ваши ресурсы. Это именно те ресурсы, с помощью которых можно легко настроиться на желаемое настроение тогда, когда вы этого захотите. Это пространство – это ваше внутреннее пространство.

Если сейчас вы почувствовали желание изменить вашу эмоцию на более приятную, представьте себе событие, когда ваши чувства будут ещё ярче и ещё сильнее. Можно просто позволить прийти воспоминаниям. Удерживайте внимание на любом воспоминании или воображении, чтобы эта эмоция переживалась вами столько, сколько вы хотите. Находясь в этом эмоциональном состоянии, вы можете обратить внимание, что вы можете увидеть вокруг себя, какие звуки наполняют эту конкретную ситуацию, какие ощущения возникают в теле, какие есть запахи или определенный вкус. Теперь на мгновение представьте себе, что переживаемое вами событие или ситуация – это картинка, которая находится прямо перед вашим внутренним взором. Мысленно отправьте эту картинку на расстояние всё дальше и дальше, так, чтобы звуки и другие ощущения, связанные с ней, становились всё тише, всё меньше, всё дальше…

Как именно изменилось ваше настроение сейчас, когда приятная картинка уже вдалеке от вас? Как изменилась интенсивность эмоции? Теперь вернитесь в картинку с приятным местом, которое делает вас уверенным, спокойным и наполняет вас всеми необходимыми ресурсами. Можно сделать глубокий вдох и с выдохом перейти к наблюдению за своими мыслями.

О чем вы сейчас думаете? Какая мысль преобладает сейчас в вашей голове? Если вы наблюдаете несколько мыслей, можно просто расслабиться и представить себе, что каждая мысль – это образ в виде изображения, звука или ощущения, который имеет свои ограничения в пространстве и времени. И вы можете представить себе, что ваша мысль – это сочетание и звуков, и изображений и всех ощущений. Всё имеет своё начало и конец. Вы можете обрамить каждую мысль в какую-либо приятную для вас зрительную форму, отделяя её от других мыслей, или вы можете удалить и приблизить эти мысли друг от друга, ведь вы уже умеете так делать. Звуки этих мыслей могут перестать звучать, изображения могут исчезнуть, а ощущения могут уменьшиться. И рано или поздно вы можете отметить, как одна мысль заканчивается и начинается другая, а за ней приходит третья. Или все мысли проходят и исчезают, будто бы ваши глаза наблюдают за кадрами фильма, который легко транслируют на воображаемом экране прямо перед вашим сознанием. Есть только вы и ваши мысли. Они то приходят, то уходят. То появляются, то исчезают. А можно остановить фильм и зафиксировать мысль в одном кадре, чтобы ни о чем не думать и просто дать отдых своему мышлению. Мысли – это очень важный ресурс и они нуждается в таком же отдыхе, как и ваше тело. Если вам не очень легко удается остановить поток мыслей, интересно подумать о том, что с вами произойдет, если мысли отдохнут, чтобы потом снова помочь вам тогда, когда это надо. Мысль о том, что мыслей нет или они отдыхают, может помочь вам представить себе, что будет тогда, когда вы сможете управлять своими мыслями так, как вы хотите.

Сейчас самое время понять, что вы можете подумать, о чем угодно, например, о том, каким образом вы когда-то решили самую сложную для вас задачу. Когда это было? Что с вами происходило? Какова была ваша цель? Как именно вам удалось её достичь? Сколько вы сделали попыток, и какой урок можно извлечь из этого опыта? А теперь у вас есть возможность пойти еще немного дальше и осознать, что я – это не мое тело, и я – это не мои мысли, и я – это не мои эмоции, и я – это не мои тревоги, и я – это не мои страхи, и я – это не мои обиды, и я – это не моя биография, и я – это не мое мнение о себе, и я – это не мнение других обо мне. Я есть, и я воспринимаю весь тот поток хаоса, который называется моими мыслями, эмоциями, страхами, тревогами как единый поток, входящий извне в меня, проходящий сквозь меня и не оставляющий во мне никаких следов. Я есть! А теперь вы можете сделать глубокий вдох и прочувствовать ощущения тела и свои эмоции, подумать о том, как можно было бы ещё проще достичь желаемого результата сейчас, в этом упражнении – и в своей жизни. Как только вы достаточно поразмыслите, тело может само сделать глубокий вдох и глаза откроются.

По окончании проведенной работы рекомендуется задать некоторые из нижеприведенных вопросов. Насколько хорошо у вас получается изменять свои телесные ощущения?

Наблюдая за собственным телом, определите, как именно вы можете управлять своими ощущениями в теле? Каким образом это происходит?

Если вы можете влиять на ощущения в вашем теле, то вы – это ваше тело или вы – это что-то другое? Вы – это ваше Я?

Вы – это ваши эмоции? Ваши чувства? Насколько хорошо вы можете изменить своё эмоциональное настроение на более позитивное?

Наблюдая за своими чувствами, каким образом вы можете изменить ваше эмоциональное настроение? Как именно это происходит? Какие изменения вы можете наблюдать в мимике, ощущениях в теле, ритме дыхания, когда настроение становиться более позитивным, приятным и спокойным?

Если вы можете влиять на свои эмоции и чувства, то вы – это ваши эмоции? Ваши чувства? Или вы – это ваше Я? Каким образом вы можете подумать по-другому, используя другие мысли, другой способ мышления?

Если вы можете изменить ход ваших мыслей, то вы – это ваши мысли или кто-то другой определяет их? Или вы – это ваше Я? Кто определяет ваши ощущения, эмоции и мысли? Кто именно может управлять и изменять чувства в вашем теле, мысли и чувства?

Применяя данную интегративную методику психотерапии, можно привести пациента к пониманию и ощущению собственного контроля над своими эмоциями, своим телом, своей жизнью, что повысит субъективную оценку персональной ситуации как более стабильную и может снизить стрессовое влияние ситуации режима самоизоляции вследствие пандемии и информационного влияния средств массовой информации.

Крайне важным в дистанционном консультировании пациентов с пограничными психопатологическими состояниями является самостоятельная работа пациента, и можно порекомендовать в качестве таковой практики когнитивно-поведенческой терапии, в частности, переключение вида деятельности. Поскольку у пациента с тревогой складывается ментальный стереотип мыслей, эмоций и действий, из которых триггером для тревожного состояния является тревожная мысль или тревожная эмоция, прерывание данного стереотипа вызывает состояние субъективного облегчения. Необходимо продолжить это состояние и закрепить его, задавая вопросы (пациент сам задает их себе, психотерапевт на консультации может обучить этим вопросам): какую эмоцию я сейчас переживаю, какую эмоцию я на самом деле хочу сейчас переживать, что я могу сделать прямо сейчас, чтобы почувствовать эту эмоцию?

Таким образом, пациент может обучиться трансформировать свое эмоциональное состояние, снижая собственную тревожность.

Помимо психотерапевтических мер ввиду перехода многих работающих граждан на дистанционный способ работы необходима выработка общих рекомендательных мер сохранения психического здоровья, к которым помимо общепринятых принципов психогигиены можно отнести следующие рекомендации относительно дистанционной работы и которые могут быть рекомендованы как пациентам, так и самим психотерапевтам:

1. Рабочее место является исключительно рабочим местом. Новым правилом проведения качественной дистанционной работы является «работать только на рабочем месте – на рабочем месте только работать». Смешение зон работы и отдыха приводит к отсутствию четкого понимания, каким видом деятельности заниматься в конкретный момент.

2. Обеспечить максимально возможный рабочий комфорт дома (проветренное помещение, освещение, удобство расположения на рабочем месте и другие), отличающийся от бытового комфорта.

Необходимо срочное обучение врачей-психиатров навыкам краткосрочной психотерапии и кризисному консультированию, участие в работе горячих линий, привлечение психологов к консультационной работе.

Соответственно, в условиях пандемии COVID-19 крайне важными являются профилактика и терапия психопатологических расстройств, связанных с ситуацией длительного воздействия стресса, вызванного не только распространением опасного инфекционного заболевания, но и вынужденным нахождением в режиме самоизоляции и переходом на дистанционный формат работы.

Одним из главнейших способов решения данной проблемы является работа психологов, врачей-психиатров и психотерапевтов с пациентами в режиме телемедицины.

Литература

1. ВЦИОМ совместно с ТАСС провел экспертную онлайн-дискуссию по теме состояния российского малого и среднего бизнеса в условия пандемии коронавируса [Электронный ресуhс] // ВЦИОМ: сайт. URL: https://wciom.ru/index.php?id=237&uid=10253.

2. Информационное письмо Министерства здравоохранения РФ «Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19» [Электронный ресурс]. URL: https://https://serbsky.ru/wpcontent/uploads/2020/04инфпись мо2.pdf.

3. *Мосолов С.Н.* Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVIDE19 // Современная терапия психических расстройств. 2020. № 2. DOI: 10.21265/PSYPH. 2020.53.59536.

4. *Тукаев Р.Д.* Гипноз. Механизмы и методы клинической гипнотерапии. М.: МИА, 2006. 448 с.

5. *Щербатых Ю.В.* Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер, 2006. 256 с.

6. *Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet*, 2020, vol. 395(10227), pp. 912–920.

7. Coronavirus disease (COVIDE19) Pandemic. Geneva: World Health Organization, March 23, 2020. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novelEcoronaviE rusE2019 (Accessed Date 2020, Apr. 4).

8. *Folkman S., Greer S.* Promoting psychological wellEbeing in the face of serious illness: when theory, research and practice inform each other. *Psychooncology*, 2000. vol. 9, no. 1, pp. 11–19.

9. *Garriga, M., Agasi, I., Fedida, E. et al.* The role of Mental Health Home Hospitalization Care during the COVIDE19 pandemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2020, DOI: 10.1111/acps.13173.

10. *Кучеренко Є.В., Медвін Ю.О.* Інтегративні методи психосинтезу особистості. Киев: ФОП Бреза А.Е., 2013. 120 с.

11. *Maunder R., Hunter J., Vincent L. et al.* The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ*, 2003, vol. 168(10), pp. 1245–1251.

12. *Schwartz B.J.* New APA survey on public anxiety over COVIDE19. *High Anxiety in America Over COVIDE19 – Medscape*. 2020, Mar 28.

КРАЛЯ ОЛЕГ ВИКТОРОВИЧ – кандидат медицинских наук, магистр психологии, врач-психиатр, психотерапевт, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (okralya@mail.ru).

Oleg V. KRALYA

DISTANCE PSYCHOTHERAPY FOR PATIENTS IN THE SITUATION OF THE COVID-19 PANDEMIC

Key words: *psychotherapy, pandemic, COVID-19, psychosynthesis, anxiety, anxiety disorders.*

The rapid change in the usual way of life in connection with the COVID-19 pandemic in our country, as well as in the world as a whole, cannot but affect the state of mental health of the population. In the current conditions, remote medicine (telemedicine) is an extremely important factor in preserving and maintaining the mental health of the population.at the same time, psychiatry and especially psychotherapy became the first in the history of medicine, where video conferencing and video communication technologies were successfully and extensively used to provide counseling and psychotherapy to patients. We need urgent

training of psychiatrists in short-term psychotherapy and crisis counseling, participation in hotlines, and involvement of psychologists in consulting work. Accordingly, in the context of the COVID-19 pandemic, it is extremely important to prevent and treat psychopathological disorders associated with a situation of prolonged exposure to stress caused not only by the spread of a dangerous infectious disease, but also by being forced to stay in self-isolation and switch to a remote work format. One of the main ways to solve this problem is the work of psychologists, psychiatrists and psychotherapists with patients using telemedicine methods.one of the main conditions for effective remote work is the short-term nature of psychotherapy methods.

References

1. *VTsIOM sovmestno s TASS provel ekspertnuyu onlain-diskussiyu po teme sostoyaniya rossiiskogo malogo i srednego biznesa v usloviya pandemii koronavirusa* [VCIOM jointly with TASS held an expert online discussion on the state of Russian small and medium-sized businesses in the context of the coronavirus pandemic]. Available at: https://wciom.ru/index.php?id=237&uid=10253.

2. *Informatsionnoe pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF «Psikhicheskie reaktsii i narusheniya povedeniya u lits s COVID-19»* [Information letter of the Ministry of Health of the Russian Federation "Mental reactions and behavioral disorders in persons with COVID-19"]. Available at: https://https://serbsky.ru/wpcontent/uploads/2020/04/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BF%D0%B8%D1%81%D1%8C%D0%BC%D0%BE2.pdf.

3. Mosolov S.N. *Aktual'nye zadachi psikhiatricheskoi sluzhby v svyazi s pandemiei COVIDE19* [Actual tasks of the psychiatric service in connection with the COVIDE19 pandemic]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*, 2020, no. 2. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536

4. Tukaev R.D. *Gipnoz. Mekhanizmy i metody klinicheskoi gipnoterapii* [Mechanisms and methods of clinical hypnotherapy]. Moscow. MIA Publ., 2006, 448 p.

5. Shcherbatykh Yu. V. *Psikhologiya stressa i metody korrektsii* [Psychology of stress and methods of correction]. St. Petersburg, Piter Publ., 2006, 256 p.

6. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet*, 2020, vol. 395(10227), pp. 912–920.

7. Coronavirus disease (COVIDE19) Pandemic. Geneva: World Health Organization, March 23, 2020. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novelEcoronaviE rusE2019 (Accessed Date 2020, Apr. 4).

8. Folkman S., Greer S. Promoting psychological wellEbeing in the face of serious illness: when theory, research and practice inform each other. *Psychooncology*, 2000. vol. 9, no. 1, pp. 11–19.

9. Garriga, M., Agasi, I., Fedida, E. et al. The role of Mental Health Home Hospitalization Care during the COVIDE19 pandemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2020, DOI: 10.1111/acps.13173.

10. Kucherenko Є.V., Medvin Yu.O. *Integrativni metodi psikhosintezu osobistosti* [Integrative methods of psychosynthesis of personality]. Kiev, Breza A.E. Publ., 2013, 120 p.

11. Maunder R., Hunter J., Vincent L. et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ*, 2003, vol. 168(10), pp. 1245–1251.

12. Schwartz B.J. New APA survey on public anxiety over COVIDE19. *High Anxiety in America Over COVIDE19 – Medscape*. 2020, Mar 28.

OLEG V. KRALYA – Candidate of Medical Sciences, Master of Psychology, Psychiatrist, Psychotherapist, Assistant Lecturer of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Omsk State Medical University, Russia, Omsk (okralya@mail.ru).

УДК 616.89-008:378.147
ББК 56.14:74.484

И.В. МАТОШИНА, О.В. КРАЛЯ

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСНОВНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ДИСТАНЦИОННОМ ФОРМАТЕ

Ключевые слова: *коронавирус, COVID-19, дистанционное образование, аналоговое образование, дистанционное обучение, пограничные психические расстройства, стресс, психосоматика.*

Современный этап развития общества в целом и науки в частности характеризуется бурным накоплением информации, причем скорость ее накопления увеличивается с каждым десятилетием. Для осуществления качественного учебного процесса в соответствии с современным научным знанием, а также для выполнения студентами научных исследований в медицинском образовании необходимы новые формы и способы передачи информации и знаний от обучающего к обучаемому. Переход от аналогового обучения к дистанционному решает огромное количество проблем, связанных с получением знаний, но, в свою очередь, является значимым стрессовым фактором для обучающихся и для профессорско-преподавательского состава. Необходимо принимать меры профилактики формирования психопатологических и психосоматических постстрессовых реакций в условиях дистанционного образования как у обучающихся, так и среди преподавателей. Эффективно организованный процесс дистанционного медицинского образования, основанный на анализе результатов исследований в данной области и нейрофизиологии, может быть самостоятельным фактором профилактики психосоматических и тревожных расстройств у студентов медвузов.

Введение. Современный этап развития общества в целом и науки в частности характеризуется бурным накоплением информации, причем скорость ее накопления увеличивается с каждым десятилетием [1, 15]. Медицина как наука и отрасль профессиональной деятельности апеллирует к большим объемам разнообразной и разнородной информации. В настоящее время в медицине быстро растет количество научных и научно-технических изданий, формируются новые межотраслевые области знаний. Для осуществления качественного учебного процесса в соответствии с современным научным знанием, а также для выполнения студентами научных исследований в медицинском образовании необходимы новые формы и способы передачи информации и знаний от обучающего к обучаемому [2, 3].

В настоящее время в РФ наблюдается повсеместный переход от аналогового образования к дистанционному, с применением разнообразных интернет-площадок и ресурсов связи. Выработаны основные рекомендации по дистанционному проведению лекционных и семинарских занятий со студентами и врачами, обучающимися на курсах различной тематики [3].

Переход от аналогового к дистанционному обучению решает огромное количество проблем, связанных с получением знаний, но, в свою очередь, порождает новые проблемы [2, 3].

Сама по себе моментальная смена подачи учебного материала, способа коммуникации преподавателей со студентами, измененные формы контроля – все это является значимыми стрессовыми факторами как для обучающихся, так и для профессорско-преподавательского состава.

Согласно Г. Селье (1994), который открыл явление стресса и сформулировал определение, стресс – это неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему извне требование. В результате действия стрессора, т.е. вызывающего его фактора, начинает наблюдаться общий адаптационный синдром (ОАС). Г. Селье пишет, что ОАС – это стремление организма приспособиться к изменившемся условиям за счет активного включения выработанных в процессе эволюции неспецифических механизмов защиты. Они заключаются в адаптации к возникающим трудностям, какова бы ни была их природа, реальная или вымышленная [4].

В концепции Г. Селье этот неспецифический синдром представляет собой морфологические и функциональные изменения, проходящие в три стадии стресса: стадию тревоги (I), стадию резистентности (II) и стадию истощения (III) [4]. При этом следует отметить, что целостное реагирование организма при стрессе, в том числе типичные для стресса реакции со стороны гипоталамо-гипофизарноадренокортикальной и симпатоадреналовой систем, наиболее часто осуществляется именно через психическую сферу или с ее участием. При этом психическая адаптация представляет собой одну из важнейших составляющих адаптации к изменившимся условиям жизни, работы и других социально-биологических процессов.

Дополнительное стрессовое воздействие в течение продолжительного времени вполне способно сформировать патологические ответные реакции организма. Учеба в вузе сама по себе является стрессовым фактором для студента, поскольку предполагает огромную умственную и нервно-эмоциональную нагрузка, превышающую привычную нагрузку для бывшего школьника, и связана с постоянным увеличением объема учебной информации, дефицитом времени на полноценный сон и, как следствие, на качественную переработку и усвоение поступающей информации, особенно во время экзаменационной сессии, выступающей особо значимым стрессовым фактором [2, 3].

В современной психолого-педагогической практике обычно различают два типа психических стрессовых факторов: 1) все возможные ситуации перенапряжения в любых ее формах (олимпиады, зачеты, коллоквиумы, опросы, экзамены и др.); 2) сам процесс обучения с повседневными конфликтами различной степени значимости, личностными особенностями учащихся в группе, взаимодействием с преподавателем и другими, выступающими в роли стресса и формирующими так называемую ситуационную тревожность [3].

Тревога, которая возникает как ответ психики на новую, неопределенную или угрожающую ситуацию, например, своему здоровью, при этом угроза может быть реальной или мнимой, а также на дефицит качественной информации о ситуации или избыток «мусорной» информации, является адекватной и нормальной приспособительной реакцией [3]. Целью повышения тревоги в данном случае является мобилизация организма в целях преодоления реальной угрозы или трудной ситуации, если вдруг она все же произойдет. При этом в случае чрезмерной интенсивности тревоги по отношению к вызвавшей ее ситуации ее рассматривают как патологическую, тем более в случае мнимой угрозы [1–3].

Моментальный и повсеместный переход на дистанционные формы обучения является тем самым шоковым стрессовым фактором, усугубляющим психическое состояние студентов.

Ситуация пандемии COVID-19 в нашей стране, как и в целом в мире, уже отражается на состоянии психического здоровья населения, являясь мощней-

шим стрессовым фактором [15, 17]. По результатам исследования ВЦИОМ, подавляющее большинство россиян испытывают тревогу по поводу экономического кризиса, связанного с пандемией COVID-19 – 84%, при этом 70% респондентов прогнозируют дальнейшее ухудшение ситуации [18].

В соответствии с информационным письмом Министерства здравоохранения РФ «Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19», в условиях пандемии особо часто могут встречаться острые реакции на стресс, что подтверждается зарубежными исследованиями, а также тревожные, тревожно-депрессивные реакции, соматоформные расстройства, панические атаки, суицидоопасные поведенческие реакции[1].

Необходимо принимать меры профилактики формирования психопатологических и психосоматических постстрессовых реакций в условиях дистанционного образования как у обучающихся, так и среди преподавателей [1, 17, 18].

В связи со сложившимися условиями дистанционного обучения необходимо предпринять все возможные меры по сохранению и улучшению качества учебного процесса, а также по сохранению психического и соматического здоровья студентов. Целью данной работы является анализ мирового и российского опыта оптимизации процессов дистанционного образования в медвузах и формирование рекомендаций по профилактике постстрессовых пограничных психических расстройств среди студентов.

Материалы. Помимо психотерапевтических мер, в том числе реализуемых с использованием дистанционных средств коммуникации, необходима выработка общих рекомендательных мер сохранения психического здоровья, к которым помимо общепринятых принципов психогигиены можно отнести следующие рекомендации относительно дистанционной работы и обучения и которые могут быть рекомендованы как пациентам, так и преподавателям:

1) рабочее место является исключительно рабочим местом. Новым правилом проведения качественной дистанционной работы является «работать только на рабочем месте – на рабочем месте только работать». Смешение зон работы и отдыха приводит к отсутствию четкого понимания, каким видом деятельности заниматься в конкретный момент;

2) максимальный рабочий комфорт (проветренное помещение, освещение, удобство расположения на рабочем месте и другие), отличающийся от бытового комфорта;

3) качественный сигнал Интернета на рабочем месте и возможность быстрого поиска нужных объектов как в сети Интернет, так и аналоговых, необходимых для осуществления рабочего процесса.

Помимо вышеназванных факторов, субъективному ощущению стабильности будут способствовать общение с коллегами – для этого важно поддерживать связь в мессенджерах, создать обособленные группы общения, в которых будут обсуждаться рабочие вопросы, и, соответственно, установить правила взаимодействия в этих группах.

Крайне важным в условиях оказания дистанционных образовательных услуг умение управлять эмоциональными реакциями, снижая уровень агрессии и тревожности.

---

[1] Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19: информационное письмо Министерства здравоохранения РФ [Электронный ресурс]. URL: https://https://serbsky.ru/wpcontent/ uploads/ 2020/04/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BF%D0%B8%D1%81%D1%8C%D0%BC%D0% BE2.pdf.

В качестве данной работы могут послужить самостоятельные практики различных направлений психотерапии, в частности, когнитивно-поведенческой, психосинтеза, аутотренинга.

Помимо этого, по нашему мнению, эффективно организованный процесс дистанционного медицинского образования, основанный на анализе результатов исследований в данной области и нейрофизиологии, может быть самостоятельным фактором профилактики психосоматических и тревожных расстройств у студентов медвузов.

По опросу обучающихся, особенно первокурсников, стало очевидно, что самым востребованным компонентом на сегодняшний день, является аналоговая обратная связь от преподавателя (телефонный звонок). Причем многие студенты не способны самостоятельно это выразить. Действительно обнаружение своего психоэмоционального состояния, способность видеть его первопричины и следствия – это такой же навык, как умение концентрироваться на задаче, использовать методики мышечного расслабления, нормализации дыхания для наиболее эффективной деятельности. Поэтому поверхностным разговором или анкетированием сложно выявить потребность студентов, тем более, что они сами часто ее не осознают. При этом косвенные признаки говорят об их тревоге и замкнутости, что свидетельствует о неудовлетворенности базовой потребности [8]. По данным современных исследований нейрофизиологии мозг человека устроен таким образом, что он всегда будет стремиться к наиболее простому пути решения задачи [35]. На уровень осознания выходит лишь малая часть процессов, происходящих во всех структурах мозга: подкорковых центрах, коре, клетках гиппокампа и ретикулярной формации, а также в важнейших нейронных сетях, таких как дефолт-система мозга[1] (ДСМ) [36]. Точнее, примерно каждые 10 секунд мы можем уловить, выписать и постараться проанализировать мысли, связанные с этими процессами, которые появляются в виде «умственной жвачки» [13]. Скорректировать свои действия на основании проведенного анализа. Можно задать себе вопрос «Что я чувствую?» для определения своего психоэмоционального состояния [16]. Но это также отдельные навыки повышения своей эффективности, самообразования, здоровьесбережения. Наш опыт и данные результатов многих исследований показывают, что включение формирования этих навыков в образовательный процесс[2] в рамках вариативной части занятия, элективов, научных кружков, вариативных дисциплин, проведение анкетирований и собеседований со студентами как способов диагностики позволяют повысить общую успеваемость, мотивацию к обучению [33, 6]. Отдаленные последствия являются наиболее значимыми – полная и быстрая адаптация молодого специалиста на рабочем месте, повышение эффективность труда, профилактика синдрома эмоционального выгорания и хронической усталости. К сожалению, значение социализации и обратной связи человек, длительно лишенный этой возможности или имеющий неразвитый данный навык, не может оценить [20, 29].

С учетом знаний нейрофизиологии очень важно понимать, что через основные анализаторы (слуховые, вкусовые, механические, зрительные) прохо-

[1] ДСМ – англ. *default mode network* общемировой принятый термин. В Российской Федерации можно встретить иной перевод СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга.

[2] По сути, эти принципы заложены в личностно-ориентированном подходе в образовании и технологиях здоворьесбережения в процессе обучения.

дит малое количество информации[1]. Большую часть данных для реконструирования реальности и создания ее модели на уровне нейронных соединений мозг получает по средствам нейронных сетей, таких как ДСМ, на работу которой расходуется до 75% всей энергии, потребляемой головным мозгом человека [35]. Активность ее напрямую связана с социальными контактами, вербальной и невербальной информацией, получаемой по основным каналам. Поэтому при организации дистанционного образовательного процесса нужно использовать методики, позволяющие ознакомиться студенту, а следом и пациенту, как на уровне нейронных связей в головном мозге формировать доминанту[2] и динамические стереотипы поведения[3] (привычки) здорового образа жизни, сохранять мыслительную деятельность и социальные навыки, достаточный уровень физической активности («мышление на кончиках пальцев» [22]). Осуществить это можно, основываясь на данных фундаментальных исследований нейрофизиологии прошлых лет и результатах современных открытий.

Для вовлечения учащегося в образовательный процесс необходимо использование методов студентоориентированного подхода и пациентоориентированной терапии для разъяснения материала предмета и наиболее эффективных психолого-педагогических принципов обучения: личностно- и компетентностно-, деятельностно-ориентированные, а также принципа минимакса [9], чтобы студент сам осознал и почувствовал личную заинтересованность в предмете, значимость получаемых знаний для себя, родственников и будущих пациентов. Разработку проекта необходимо выстраивать в соответствии с целями и содержанием цикла занятий, обязательным минимумом знаний по предмету в соответствии с идеями ФГОС ВО, а также с линиями развития основной образовательной программы. Все предлагаемые нами к использованию методы и принципы способствуют формированию у студентов навыков проектной деятельности, развивают приверженность к изучению научной литературы и приведению доказательных баз в качестве аргументов, стимулируют к созданию собственных результатов интеллектуальной деятельности. Методики использования электронных образовательных ресурсов образовательной среды вуза позволяют добиться поставленной цели в кратчайшие сроки и с максимальным результатом. При этом необходимо разъяснять их эффективность и отличие от содержимого социальных сетей и представленного в открытом доступе Интернета, где «информация» чаще всего является личным мнением и не имеет достоверной доказательной базы. Кроме того, во взаимосвязи с изучением предметов в рамках вариативной части необходимо информировать студентов о феномене цифровой зависимости и феномене влияния высоких концентраций фруктозы на функционирование организма, признаки которых тяжело диагностировать у себя самостоятельно. Приобретенные знания о способах профилактики позволяют развить у студента умение составлять свой пищевой рацион, обеспечивающий здоровьесбережение, и структурировать личное время таким образом, чтобы его достаточное количество уделялось процессу обучения.

---

[1] О цифровизации образования: письмо заместителя министра науки и образования России Д.А. Солодовникова от 25 июля 2019 г. № МН-296/ДС [Электронный ресурс]. URL: http://fgosvo.ru/uploadfiles/MONpisma/digoutpu.pdf.

[2] Основываясь на фундаментальные труды академика преподобного А.А. Ухтомского.

[3] Используя опыт основ нейрофизиологии работ академика И.П. Павлова.

Дистанционно осуществляемые педагогические мероприятия необходимо осуществлять непременно с основой на базу исследований по нейрофизиологии, изучающих дистанционный формат обучения и цифровую среду. Предлагается использовать больше творческих заданий, на развитие мышления, на формирование взаимосвязи между дисциплинами и понятиями, чтобы избегать списывания и обеспечивать мотивирование и включенность в процесс обучения и осмысление того: что, зачем и для чего в будущем студент это делает. Обратная связь преподавателя предполагается исключительно в виде «я сообщений», поскольку при использовании формы «ты сообщений» крайне сложно достигнуть должного эффекта – студент попросту не чувствует личностного обращения преподавателя онлайн, не формирует должные конструкции. На уровне сигналов головной мозг студента не получает значимую невербальную информацию, да и вербальная ограничена, и даже если будет видеокартинка, согласно исследованиям, она будет восприниматься мозгом всего лишь как голограмма [11, 25, 37] и может способствовать формированию и укреплению цифровой зависимости. «Я сообщение» позволит почувствовать, что на другом конце находится "живой человек", а не простое изображение. Поэтому для сохранения навыка эмпатии[1] и продолжения его формирования требуются восприятие и взаимодействие с живым человеком, и единственный, кто может это осуществить, это преподаватель.

Необходимо формировать вариативную часть занятия таким образом, чтобы была обеспечена вовлеченность всех структур мозга, коры, подкорковых центров, ДСМ, т.е. следует предлагать для выполнения студентам задания психологически, а главное нейрофизиологически, грамотно сконструированные. Давать им информацию о цифровой профилактике, способах повысить свою эффективность, таких как соблюдение режима (работы, отдыха, сна), необходимость аналогового общения, формирование творческой задачи и актуализация своего любопытства. Применяя вариативную часть, способствовать формированию доминант и стереотипов действия приверженности здоровому образу жизни и социализации.

С целью повышения эффективности процесса дистанционного обучения студентов, минимализации возможных рисков его осуществления в цифровой среде нами были повторно изучены результаты исследований и обзоров об эффективности онлайн-образования в медицинском вузе и особенности трансформации человека в условиях длительного использования Интернета. Следует отметить, что проблема цифровизации образования широко обсуждалась на государственном уровне до введения карантинных мер, экспертов призывали к дискуссии. Предлагался значительный объем нововведений, но согласно последнему абзацу информационного письма Министерства образования[2] окончательного решения не было принято, сохранялась настороженность в данном вопросе. Действительно, результаты новых исследований нейрофизиологии свидетельствуют о необходимости четкого разграничения, в чем Интернет может принести пользу, а где начинается его вредоносное воздействие [12, 11]. Опасность заключается в том, что эта черта размыта.

[1] Эмпатия – осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека без потери ощущения внешнего происхождения этого переживания.

[2] О цифровизации образования: письмо заместителя Министра науки и образования России Д.А. Солодовникова от 25 июля 2019 г. № МН-296/ДС.

Технологии созданы таким образом, чтобы оказывать максимальное влияние на функцию всех структур мозга человека [21].

В настоящее время все больше поступает объективных данных о том, что цифровая среда может быть опасна [12, 23]. Наш мозг устроен таким образом, что реальная социализация, живое общение максимально активизируют ДСМ – нейронную сеть, благодаря которой мозг действительно «думает», за счет которой происходят анализ и запоминание информации [14, 34]. Исследования показали, что длительное нахождение или частая обращаемость к цифровой среде (среднестатистические данные – человек каждые 15 минут возобновляет интернет-сессию в том или ином виде) приводит к феномену цифрового аутизма у детей, а у взрослых способствует развитию слабоумия [27], потере способности критически мыслить и отличать реальное от вымысла [11, 25, 37], к утрате способности прогнозировать будущее [14]. Важный ключевой момент – трудно иметь самодиагностику [19]. «Было задокументировано, что это состояние ума приводит к тому, что долгосрочное «я» индивида не имеет никакого контроля над его или ее решениями, что, в свою очередь, вызывает компульсивный и аддиктивный поведенческий паттерн», поэтому сейчас ведется разработка специальных образовательных программ для коррекции вышеприведенных поведенческих паттернов [23]. На сегодняшний день их крайне мало, длительной эффективности крайне сложно достичь из-за включения многих аспектов высшей нервной деятельности человека и ряда других экономических причин.

При этом, согласно показателям датчиков, следящих за временем пребывания в Интернете, субъективно человек воспринимает затраченное время в два раза короче, нам кажется, что мы в два раза меньше провели времени в цифровой среде [12], чем это есть на самом деле. Обилие ссылок и информации, уводящей «в сторону», сбивающей с мысли обращения в Интернет, способствует этому. Чаще всего люди в Интернете просто «убивают время» [7], отвлекаются от тяготящих их чувств и проблем [26] или же «ищут вдохновение», в то время как пользу нашему мозгу могут принести только живое общение, социализация, постановка вопроса и задач и решение их, т.е. мышление[1] [6]. Важно, отправляясь в мир Интернета, иметь четкую цель[2] [12, 24] и следить за тем, чтобы эта цель сохранялась на протяжении сессии.

Помимо вышеназванных факторов риска формирования феномена цифровой зависимости и стрессовых факторов дистанционного обучения на формирование психопатологических и психосоматических расстройств, согласно имеющимся данным [12], влияют следующие аспекты:

1. *На индивидуальном уровне* не представляется возможность в полной мере отследить вовлеченность студентов и усвоение ими материала. Отсут-

[1] Мышление – высшая ступень познания – процесс отражения объективной действительности в представлениях, суждениях, понятиях (Словарь С.И. Ожегова). Мышление – процесс составления сложный интеллектуальных объектов из объектов попроще [13].

[2] В связи с принятыми практически всеми странами мерами по недопущению распространения COVID-19 возник вопрос об организации дистанционного процесса обучения. Публикаций о цифровой зависимости на платформе Pubmed (ссылки приводились ранее) великое множество. Исследований относительно эффективности дистанционных форм медицинского образования единицы. Ссылка приводится на обзор всех публикаций за 2005–2015 гг., размещенных на 6 достоверных самых объемных медицинских платформах, посвященных вопросу дистанционных форм образования медицинских сестер. «Полученные результаты свидетельствуют о том, что при целенаправленном обучении смешанное обучение может положительно влиять на достижения учащихся».

ствует зрительный контакт со всей группой в целом[1] [31]. Человек в виртуальном пространстве воспринимается как виртуальный[2] [30]. Даже при живом общении, анализируя объекты на уровне психических и умственных процессов, мы имеем дело лишь с созданной нами проекцией другого человека, местности [6]. Чем более точную информацию о реальности удается воссоздать, тем точнее результат ее обработки и наши выводы, более адресной, пациентоориентированной будет терапия. Ни для кого не секрет, что многие заболевания можно диагностировать по специфическому запаху, по определенному ощущению от кожи пациента при пальпации. Запахи играют одну из ключевых ролей. Запах алкоголя, никотина от студента, пациента моментально бы был уловлен преподавателем, врачом в реальной аудитории, кабинете, но не в виртуальном мире. Эта информация напрямую посылается в головной мозг человека и способствует общему анализу реальности, ее полному восстановлению на уровне нейронных сетей головного мозга[3]. Всего этого нет в виртуальном мире.

2. *На социальном уровне* дистанционное образование мало способствует формированию вертикальной связи преподавателя со студентом, эволюционно биологически призванной обеспечивать процесс обучения. Преподаватель, любой высокопоставленный деятель будет восприниматься мозгом студента как равный ему, мы ничего не можем поделать с этим. Это особенность психики человека, известные когнитивные искажения, возникающие в цифровом пространстве [10, 12].

---

[1] Обзор исследований, изучающих эффективность методик обучения эмпатии студентов медицинских вузов, показал важность для студента и пациента всех невербальных сигналов и зрительного контакта.

[2] Пилотное рандомизированное исследование: четырнадцать первокурсников психиатрии были случайным образом распределены для участия в двухдневном семинаре по коммуникативным навыкам (посещающая группа) или для просмотра видеозаписи первого дня и участия во втором дне (группа дистанционного обучения). Оценки включали шкалу эмпатии Джефферсона (JSE) и объективную оценку эмпатии (OAE) во время имитационного интервью, до и через 3 месяца после тренинга.
Результаты: эмпатия была значительно повышена в группе посещающих, как это было измерено OAE. Оценка JSE также увеличилась в группе посещающих, но не достигла уровня значимости. В группе дистанционного обучения не наблюдалось никакого увеличения эмпатии.
Вывод: «просмотр видеозаписи семинара не является эффективным средством повышения эмпатии у студентов медицинского вуза. Если мы планируем использовать дистанционные методы обучения для усиления эмпатии, то следует искать более интерактивные методы».
Да, здесь оценивалась эффективность видеозаписи на формирование одного из навыков. Эмпатия не развивалась, потому что видео человека не создавало импульсов в головном мозге. Эмпатия от видео не развивалась, потому что эмпатии на видео не было. Первый вопрос, который возник у нас – что это было за видео? Советский фильм «Белый Бим – Черное Ухо», да и само произведение у любого вызывало эмпатию. Но это было другое качество видео (не цифровое) и другой по способностям и нагруженной в него информации мозг. И второй вопрос: не возникает ли у Вас ощущения, при просмотре видеоконференции онлайн и даже участии в ней, при условии большого потока информации за день, что происходящее напоминает мозгу просмотр видео, и он часто отключается от ощущения реальности? Не возобновляете ли Вы параллельно трансляции интернет-сессию в телефоне? Нет ли у Вас некой большей легкости в формулировке вопроса онлайн человеку, который для Вас является «вертикальной связью», чем в личном общении? Но это уже переход к следующей части.

[3] Длительное шестимесячное исследование влияния очной коммуникации (преподаватель–студент, студент–пациент, студент–студент) на формирование профессиональных навыков студентов медицинских вузов показало важность всех вербальных и невербальных проявлений активности преподавателя, а также то, что «чувственное» эмоциональное включение преподавателя в процессе эмпатийного общения необходимо студенту для реализации эффективных коммуникативных навыков в будущей медицинской профессии.

3. *На популяционном уровне* головной мозг человека функционирует таким образом, что осуществление процесса мышления в нейронных сетях, и особенно в одной из ведущих из них – ДСМ, для загрузки информации требует 23 мин 15 с [12, 35]. Кроме того, необходимо время на отдых от потока информации, потому что именно в это время на уровне нейронных сетей происходят ее обработка и синтез нового знания. В исследованиях доказано, что даже место расположения смартфона оказывает влияние на когнитивную функцию головного мозга человека [12, 38]. На практических занятиях, проводимых очно, мы имеем возможность контролировать этот процесс. При осуществлении дистанционного образования данной возможности не предоставляется. Цифровая зависимость, как и любая другая форма зависимости, имеет под собой дофаминовую основу подкрепления. Методы самодиагностики и самоконтроля без понимания вопроса в полной мере остаются неэффективными. Сохранение способности мыслить напрямую зависит от того, как мы будем использовать меры профилактики в условиях проживания в цифровой среде. Социализация, возвращение в живой процесс обучения и реальный мир способствуют сохранению навыков мышления. Лишь единицы сегодня говорят об этом открыто, несмотря на обширную доказательную базу. Мы все во власти тренда, время маскирует его как необходимый. Конечно, нужно использовать цифровую среду, но это пространство еще более должно изучаться нами.

Выводы. На основании вышеприведенных данных представляется возможным сделать следующие выводы об особенностях моделирования основных профилактических мероприятий в условиях реализации образовательного процесса в дистанционном формате:

1. При выборе форм и длительности курсов учитывать необходимость профилактики цифровой зависимости и данных об отсутствии полной доказанности эффективности дистанционных программ в медицинском образовании, наложении психических искажений восприятия. Предпочтение отдавать методам, которые возможны к реализации офлайн. Например, решение предложенных тестов, клинических задач, изучение материалов лекций и учебников на образовательном портале, которые можно скачать на компьютер, и при выполнении делать профилактические паузы на гимнастику и легкий отдых для осуществления полноценной высшей умственной деятельности и вовлечения в процесс дополнительных ресурсных механизмов, к которым относится физические упражнения, мелкая моторика. Обучать студентов методам профилактики и эффективной работы, необходимости соблюдения режима дня, распределения пространства дома на рабочее и личное.

2. Обеспечивать высокий уровень взаимодействия со студентами посредством обратной связи, которая должна прежде всего быть качественной, при этом время, проведенное в Интернете, стремиться сводить к профилактическим значениям феномена цифровой зависимости. Рекомендовать для организации деятельности студенческих научных коллективов взаимодействие между коллегами, общение посредствам функции «телефонный вызов». Создавать другие условия для возможной социализации в соответствии с действующими противоэпидемическими мерами, укреплять научные, студенческие и кафедральные коллективы. Осуществлять совместно со студентами целеполагание. К вопросу о проведении видеосессии подходить осознанно.

3. При создании курсов способствовать максимальной активации когнитивных способностей студента, развитию навыка социализации и эмпатии,

подбора научной доказательной базы. После анализа результатов исследования эффективности онлайн-форм образования с учетом знаний о необходимости цифровой профилактики сделан вывод о наиболее оптимальной форме курса. Студент получает задание, вопросы для рефлексии, ссылки на опорные материалы, которые возможны к использованию в офлайн-формате или видео длительностью не более 23 мин, и обратную связь с преподавателем. Таким образом, Интернет максимально используется лишь в качестве способа передачи информации, а не для просмотра цифрового контента. Выполнение задания направлено на развитие как образного, так и логического мышления.

Соблюдение при этом принципов рационального питания и активного образа жизни при отсутствии иных противопоказаний может способствовать профилактике психосоматических расстройств и тревожных реакций в связи не только с удовлетворением базовых потребностей организма на физиологическом уровне, но и с активацией защитных свойств, поддержанием психоэмоционального баланса и умственной деятельности.

Литература

1. Алгоритмы диагностики тревожных расстройств невротического уровня (панического, генерализованного тревожного и тревожно-фобических расстройств): методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авт.-сост.: *Караваева Т.А., Васильева А.В., Мизинова Е.Б., Белан Р.М., Моргачева Т.В., Гужева О.Б.* СПб., 2018. 40 с.

2. *Александров А.Г.* Динамика уровней тревожности студентов в условиях учебной деятельности // Психотерапия и клиническая психология. 2007. № 4(23). С. 22–25.

3. *Александров А.Г., Лукьянёнок П.И.* Изменение уровней тревожности студентов в условиях учебной деятельности // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 6. С. 5-14.

4. *Астапов В.М.* Функциональный подход к изучению состояния тревоги // Тревога и тревожность / под ред. В.М. Астапова. СПб.: Питер, 2001. С. 156–166.

5. *Баарс Б., Гейдж Н.* Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки: в 2 т.: пер. с англ. М.: Бином. Лаб. знаний, 2014. Т. 1. 541 с.

6. *Выготский Л.С.* Мышление и речь: Психика, сознание, бессознательное. М.: Лабиринт, 2001. 366 с.

7. *Гаричичина О.* Человек против искусственного интеллекта /Интервью А. Курпатова для Russian Time Magazine [Электронный ресурс]. URL: https://russiantimemagazine.com/2019/02/13/man-vs-artificial-intelligence.

8. *Гиппенрейтер Ю.Б.* Введение в общую психологию. Курс лекций. М.: ЧеРо; Юрайт, 2002. 336 с.

9. *Григорович Л.А.*, *Марцинковская Т.Д.* Педагогика и психология. М.: Гардарики, 2005. 475 с.

10. *Канеман Д.* Думай медленно… Решай быстро. М.: АСТ, 2013. 625 с.

11. *Клинберг Т.* Перегруженный мозг. Москва: Ломоносов, 2010.

12. *Курпатов А.* Доклад для сенаторов 474-го заседания Федерального собрания РФ «Трансформация человека в цифровую эпоху». [Электронный ресурс]. URL: http://council.gov.ru/media/files/Ot0dsAsc1Fas5qV3yRy5R5EqmQhnFTAo.pdf.

13. *Курпатов А.В.* Красная таблетка. СПб.: Капитал, 2019. 416 с.

14. *Курпатов А.* Складка времени. СПБ., 2016. 236 с.

15. *Мосолов С.Н.* Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVIDE19 // Современная терапия психических расстройств. 2020. № 2. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536.

16. Психология мотивации и эмоций / под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, М.В. Фаликман. М.: АСТ: Астрель, 2009. 704 с.

17. Психотерапевтические мероприятия пострадавшим при чрезвычайных ситуациях: методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. СПб., 2018. 37 с.

18. *Седова Н.Н.* Массовые тревоги и личные страхи россиян // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2010. № 1(95). С. 135–155.

19. *Bernheim B.D., Rangel A.* Behavioral public economics: Welfare and policy analysis with non-standard decision-makers. *Natl. Bur. Econ. Res.,* 2005, vol. 11, p. 518.

20. *Bosco F.M., Parola A., Angeleri R., Galetto V., Zettin M., Gabbatore I. Bosco F.M., et al.* Improvement of Communication Skills after Traumatic Brain Injury: The Efficacy of the Cognitive Pragmat-

ic Treatment Program using the Communicative Activities of Daily Living Arch. *Clin. Neuropsychol.,* 2018, vol. 33(7), no. 1, pp. 875–888.

21. *Ciorciari J., Pfeifer J., Gountas J.* An EEG Study on Emotional Intelligence and Advertising Message Effectiveness. *Behav. Sci. (Basel),* 2019, vol. 15, no. 9(8). DOI: 10.3390/bs9080088.

22. *Curioni A., Sacheli L.M. et al.* The role of social learning and socio-cognitive skills in sensorimotor communication: Comment on "The body talks: Sensorimotor communication and its brain and kinematic signatures" by Pezzulo et al. *Phys. Life Rev.,* 2019, vol. 28, pp. 24–27. DOI: 10.1016/j.plrev.2019.01.021.

23. *Enver N., Doruk C., Kara H., Gürol E., Incaz S., Mamadova U.* YouTube™ as an information source for larynx cancer: a systematic review of video content. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 2020, Mar. 16. DOI: 10.1007/s00405-020-05906-y.

24. *Jowsey T., Foster G., Cooper-Ioelu P., Jacobs S.* Blended learning via distance in preregistration nursing education: A scoping review. *Nurse Educ. Pract.*, 2020, Mar. 44: 102775. DOI: 10.1016/j.nepr.2020.102775.

25. *Kegel L.C., Brugger P., Frühholz S., Grunwald T et al.* Dynamic human and avatar facial expressions elicit differential brain responses. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.,* 2020, Mar 30. pii: nsaa039. DOI: 10.1093/scan/nsaa039.

26. *Kwon S.J., Kim Y., Kwak Y.* Influence of smartphone addiction and poor sleep quality on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in university students: a cross-sectional study. *J. Am. Coll. Health,* 2020, vol. 2, pp. 1–7. DOI: 10.1080/07448481.2020.1740228.

27. *Mark G., Gudith D., Klocke U.* The Cost of Interrupted Work: More Speed and Stress. In: Proc. of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems 2008, Florence, Italy, 5–10 April 2008, pp. 107–110.

28. *Meinema J.G., Buwalda N., van Etten-Jamaludin F.S., Visser M.R.M., van Dijk et al.* Intervention Descriptions in Medical Education: What Can Be Improved? A Systematic Review and Checklist. *Acad. Med*, 2019, vol. 94(2), pp. 281–290. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002428.

29. *Meulenbroek P., Ness B., Lemoncello R., Byom L., MacDonald S., O'Neil-Pirozzi T.M. et al.* Social communication following traumatic brain injury part 2: Identifying effective treatment ingredients. *Int. J. Speech Lang. Pathol.,* 2019, vol. 21(2), pp. 128–142. DOI: 10.1080/17549507.2019.1583281.

30. *Nasr Esfahani M., Behzadipour M., Jalali Nadoushan A., Shariat S.V. et al.* A pilot randomized controlled trial on the effectiveness of inclusion of a distant learning component into empathy training. *Med. J. Islam. Repub Iran,* 2014, vol. 14, pp. 28–65.

31. *Patel S., Pelletier-Bui A., Smith S., Roberts M.B., Kilgannon H., Trzeciak S., Roberts B.W. et al.* Curricula for empathy and compassion training in medical education: A systematic review. *PLoS One,* 2019, vol. 22, no. 14(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0221412.

32. *Pettersson F., Olofsson A.* Implementing distance teaching at a large scale in medical education: a struggle between dominant and non-dominant teaching activities. *Educ. Doc. Infs.*, 2015, vol. 20, pp. 359–380.

33. *Potash J.S., Chen J.Y., Lam C.L., Chau V.T. et al.* Art-making in a family medicine clerkship: how does it affect medical student empathy? *BMC Med. Educ.,* 2014, vol. 28, no. 14, p. 247. DOI: 10.1186/s12909-014-0247-4.

34. *Raichle M.E.* Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2010, vol. 14(4), pp. 180–190. DOI: 10.1016/j.tics.2010.01.008.

35. *Raichle M.E.* The brain's dark energy. *Scientific American*, 2010, vol. 302(3), pp. 28–33.

36. *Raichle M.E.* The Brain's Default Mode Network. *Annual Review Neuroscience,* 2015, vol. 38, pp. 433–447. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.

37. *Samaha M., Hawi N.S.* Relationships among smartphone addiction, stress, academic performance, and satisfaction with life. *Comput. Hum. Behav.,* 2016, vol. 57, pp. 321–325.

38. *Sparrow B., Liu J., Wegner D.M.* Google Effects on Memory: Cognitive Consequences of Having Information at Our Fingertips. *Science*, 2011, vol. 333(6043), pp. 776–778. DOI: 10.1126/science.1207745.

39. *Wahabi H.A., Esmaeil S.A., Bahkali K.H., Titi M.A. et al.* Medical Doctors' Offline Computer-Assisted Digital Education: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. *J. Med. Internet. Res.,* 2019, vol. 1, no. 21(3). e12998.

МАТОШИНА ИРИНА ВЯЧЕСЛАВОВНА – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (mirina33@yandex.ru).

КРАЛЯ ОЛЕГ ВИКТОРОВИЧ – кандидат медицинских наук, магистр психологии, врач-психиатр, психотерапевт, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (okralya@mail.ru).

Irina V. MATOSHINA, Oleg V. KRALYA

SOME FEATURES OF MODELING THE MAIN PREVENTIVE MEASURES FOR BORDERLINE MENTAL DISORDERS IN THE CONDITIONS OF IMPLEMENTING THE EDUCATIONAL PROCESS IN A REMOTE FORMAT

Key words: *coronavirus, COVID-19, distance learning, analog education, distance training, borderline mental disorders, stress, psychosomatics.*

The current stage in the development of society in general and science in particular is characterized by rapid accumulation of information, at this the speed of its accumulation increases with each decade. In order to implement a high-quality educational process in accordance with modern scientific knowledge, as well as for students to perform scientific research in medical training, new forms and methods of transferring information and knowledge from the teacher to the student are necessary. The transition from analog to distance learning solves a huge number of problems associated with obtaining knowledge, but, in turn, is a significant stress factor for students and for the teaching staff. It is necessary to take measures to prevent the formation of psychopathological and psychosomatic post-stress reactions in distance learning, both among students and teachers. An effectively organized process of distance medical training, based on the analysis of research results in this field and neurophysiology, can be an independent factor in the prevention of psychosomatic and anxiety disorders in medical students.

References

1. Karavaeva T.A., Vasil'eva A.V., Mizinova E.B., Belan R.M., Morgacheva T.V., Guzheva O.B. *Algoritmy diagnostiki trevozhnykh rasstroistv nevroticheskogo urovnya (panicheskogo, generalizovannogo trevozhnogo i trevozhno-fobicheskikh rasstroistv): metodicheskie rekomendatsii* [Algorithms for diagnosing anxiety disorders of the neurotic level (panic, generalized anxiety and anxiety-phobic disorders): methodological recommendations]. St. Petersburg, 2018, 40 p.

2. Aleksandrov A.G. *Dinamika urovnei trevozhnosti studentov v usloviyakh uchebnoi deyatel'nosti* [Dynamics of students' anxiety levels in the conditions of educational activity]. *Psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*, 2007, no. 4(23), pp. 22–25.

3. Aleksandrov A.G., Luk'yanenok P.I. *Izmenenie urovnei trevozhnosti studentov v usloviyakh uchebnoi deyatel'nosti. Nauchnoe obozrenie.* [Changes in students ' anxiety levels in the conditions of educational activity. Scientific review]. *Meditsinskie nauki* [Medical Sciences], 2016, no. 6, pp. 5–14.

4. Astapov V.M. *Funktsional'nyi podkhod k izucheniyu sostoyaniya trevogi* [Functional approach to studying the state of anxiety]. In: *Trevoga i trevozhnost'* [Anxiety and anxiety]. St. Petersburg, Piter Publ., 2001, pp. 156–166.

5. Baars B., Geidzh N. *Mozg, poznanie, razum: vvedenie v kognitivnye neironauki* [Brain, cognition, mind: introduction to cognitive neuroscience]. Moscow, 2014. vol. 1, 541 p.

6. Vygotskii L.S. *Myshlenie i rech'. Psikhologicheskie issledovaniya* [Thinking and speech. Psychological research]. Moscow, Labirint Publ., 1934.

7. Garichichina O. *Chelovek protiv iskustvennogo intellekta (Interv'yu A. Kurpatova dlya Russian Time Magazine)* [Man versus artificial intelligence (Interview with Andrey Kurpatov for Russian Time Magazine)]. Available at: https://vshm.science/blog/avkurpatov/2349.

8. Gippenreiter Yu.B. *Vvedenie v obshchuyu psikhologiyu. Kurs lektsii* [Introduction to General psychology. Course of lectures]. Moscow, Chero, Yurait Publ., 2002, 336 p.

9. Grigorovich L.A. *Pedagogika i psikhologiya: ucheb. posobie dlya vuzov* [Pedagogy and psychology: textbook manual for universities]. Moscow, Gardariki Publ., 2005, 475 p.

10. Kaneman D. *Dumai medlenno… Reshai bystro* [Think slowly… Decide quickly]. Moscow, AST Publ., 2013, 625 p.

11. Klinberg T. *Peregruzhennyi mozg* [Overloaded brain]. Moscow, Lomonosov Publ., 2010.

12. Kurpatov A.V. *Doklad dlya senatorov 474-go zasedeniya Federal'nogo sobraniya RF «Transformatsiya cheloveka v tsifrovuyu ehpokhu»* [Report for senators of the 474th session of the Federal Assembly of the Russian Federation "Human Transformation in the digital age"]. Available at: http://council.gov.ru/ media/files/Ot0dsAsc1Fas5qV3yRy5R5EqmQhnFTAo.pdf.

13. Kurpatov A. *Krasnaya tabletka* [Red tablet]. St. Petersburg, KapitaL Publ., 2019, 416 p.

14. Kurpatov A. *Skladka vremeni* [The Fold of time]. St. Petersburg, 2016, 236 p.

15. Mosolov S.N. *Aktual'nye zadachi psikhiatricheskoi sluzhby v svyazi s pandemiei COVIDE19* [Actual tasks of the psychiatric service in connection with the COVIDE19 pandemic]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv* [Modern therapy of mental disorders], 2020, no. 2. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536.

16. Gippenreiter Y. *Psikhologiya motivatsii i ehmotsii* [Psychology of motivation and emotions]. Moscow, AST Astrel' Publ., 2009, 704 p.

17. *Psikhoterapevticheskie meropriyatiya postradavshim pri chrezvychainykh situatsiyakh: Metodicheskie rekomendatsii* [Psychotherapeutic measures for victims in emergency situations: Methodological recommendations]. St. Petersburg, 2018, 37 p.

18. Sedova N.N. *Massovye trevogi i lichnye strakhi rossiyan* [Mass anxiety and personal fears of Russians]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: ehkonomicheskie i sotsial'nye peremeny*, 2010, no. 1(95), pp. 135-155.

19. Bernheim B.D., Rangel A. Behavioral public economics: Welfare and policy analysis with non-standard decision-makers. *Natl. Bur. Econ. Res.,* 2005, vol. 11, p. 518.

20. Bosco F.M., Parola A., Angeleri R., Galetto V. et al. Improvement of Communication Skills after Traumatic Brain Injury: The Efficacy of the Cognitive Pragmatic Treatment Program using the Communicative Activities of Daily Living Arch. *Clin. Neuropsychol.,* 2018, vol. 33(7), no. 1, pp. 875–888.

21. Ciorciari J., Pfeifer J., Gountas J. An EEG Study on Emotional Intelligence and Advertising Message Effectiveness. *Behav. Sci. (Basel),* 2019, vol. 15, no. 9(8). DOI: 10.3390/bs9080088.

22. Curioni A., Sacheli L.M. et al. The role of social learning and socio-cognitive skills in sensorimotor communication: Comment on "The body talks: Sensorimotor communication and its brain and kinematic signatures" by Pezzulo et al. *Phys. Life Rev.,* 2019, vol. 28, pp. 24–27. DOI: 10.1016/j.plrev.2019.01.021.

23. Enver N., Doruk C., Kara H., Gürol E., Incaz S., Mamadova U. YouTube™ as an information source for larynx cancer: a systematic review of video content. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 2020, Mar. 16. DOI: 10.1007/s00405-020-05906-y.

24. Jowsey T., Foster G., Cooper-Ioelu P., Jacobs S. Blended learning via distance in pre-registration nursing education: A scoping review. *Nurse Educ. Pract.*, 2020, Mar. 44: 102775. DOI: 10.1016/j.nepr.2020.102775.

25. Kegel L.C., Brugger P., Frühholz S., Grunwald T et al. Dynamic human and avatar facial expressions elicit differential brain responses. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.,* 2020, Mar 30. pii: nsaa039. DOI: 10.1093/scan/nsaa039.

26. Kwon S.J., Kim Y., Kwak Y. Influence of smartphone addiction and poor sleep quality on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in university students: a cross-sectional study. *J. Am. Coll. Health,* 2020, vol. 2, pp. 1–7. DOI: 10.1080/07448481.2020.1740228.

27. Mark G., Gudith D., Klocke U. The Cost of Interrupted Work: More Speed and Stress. In: Proc. of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems 2008, Florence, Italy, 5–10 April 2008, pp. 107–110.

28. Meinema J.G., Buwalda N., van Etten-Jamaludin F.S., Visser M.R.M., van Dijk et al. Intervention Descriptions in Medical Education: What Can Be Improved? A Systematic Review and Checklist. *Acad. Med*, 2019, vol. 94(2), pp. 281–290. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002428.

29. Meulenbroek P., Ness B., Lemoncello R. et al. Social communication following traumatic brain injury part 2: Identifying effective treatment ingredients. *Int. J. Speech Lang. Pathol.,* 2019, vol. 21(2), pp. 128–142. DOI: 10.1080/17549507.2019.1583281.

30. Nasr Esfahani M., Behzadipour M., Jalali Nadoushan A., Shariat S.V. et al. A pilot randomized controlled trial on the effectiveness of inclusion of a distant learning component into empathy training. *Med. J. Islam. Repub Iran,* 2014, vol. 14, pp. 28–65.

31. Patel S., Pelletier-Bui A., Smith S. et al. Curricula for empathy and compassion training in medical education: A systematic review. *PLoS One,* 2019, vol. 22, no. 14(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0221412.

32. *Pettersson F., Olofsson A.* Implementing distance teaching at a large scale in medical education: a struggle between dominant and non-dominant teaching activities. *Educ. Doc. Infs.*, 2015, vol. 20, pp. 359–380.

33. *Potash J.S., Chen J.Y., Lam C.L., Chau V.T. et al*. Art-making in a family medicine clerkship: how does it affect medical student empathy? *BMC Med. Educ.,* 2014, vol. 28, no. 14, p. 247. DOI: 10.1186/s12909-014-0247-4.

34. *Raichle M.E.* Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 2010, vol. 14(4), pp. 180–190. DOI: 10.1016/j.tics.2010.01.008.

35. *Raichle M.E.* The brain's dark energy. *Scientific American*, 2010, vol. 302(3), pp. 28–33.

36. *Raichle M.E.* The Brain's Default Mode Network. *Annual Review Neuroscience,* 2015, vol. 38, pp. 433–447. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.

37. *Samaha M., Hawi N.S.* Relationships among smartphone addiction, stress, academic performance, and satisfaction with life. *Comput. Hum. Behav.,* 2016, vol. 57, pp. 321–325.

38. *Sparrow B., Liu J., Wegner D.M.* Google Effects on Memory: Cognitive Consequences of Having Information at Our Fingertips. *Science*, 2011, vol. 333(6043), pp. 776–778. DOI: 10.1126/science.1207745.

39. *Wahabi H.A., Esmaeil S.A., Bahkali K.H., Titi M.A. et al.* Medical Doctors' Offline Computer-Assisted Digital Education: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. *J. Med. Internet. Res.,* 2019, vol. 1, no. 21(3). e12998.

IRINA V. MATOSHINA – Assistant Lecturer, Department of Faculty Therapy, Occupational diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia (mirina33@yandex.ru) ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6282-8979.

OLEG V. KRALYA – Candidate of Medical Sciences, Master of Psychology, Psychiatrist, Psychotherapist, Assistant Lecturer, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Omsk State Medical University, Russia, Omsk (okralya@mail.ru).

УДК 338.680
ББК 65.012.3.5

Ю.Е. РАЗВОДОВСКИЙ, А.В. ГОЛЕНКОВ

МАКРОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В РОССИИ

Ключевые слова: *макроэкономические параметры, ожидаемая продолжительность жизни, Россия.*

Целью настоящего исследования было изучение связи между макроэкономическими показателями и ожидаемой продолжительностью жизни в России в постсоветский период. Корреляционный анализ Спирмана с использованием данных за период с 1990 по 2018 г. выявил статистически значимую положительную связь между валовым внутренним продуктом (ВВП)/валовым национальным доходом (ВНД) и ожидаемой продолжительностью жизни мужчин и женщин. Показано, что сила и характер связи между макроэкономическими индексами и ожидаемой продолжительностью жизни в России могут меняться в разные периоды времени. Установлено, что состояние макроэкономики являлось важной детерминантой продолжительности жизни в России в период с 2006 по 2018 г. Неравномерность в распределении доходов могла явиться фактором, оказавшим модифицирующее влияние на связь между уровнем доходов и состоянием общественного здоровья.

Ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) при рождении является признанным индикатором качества жизни и здоровья населения [1]. Продолжительность жизни зависит от многих факторов: образа жизни, уровня доходов, воспитания и образования человека, наследственности, уровня загрязнения окружающей среды, качества питания, развития системы здравоохранения, уровня преступности и т.д. [2, 3, 6].

В ряде исследований, проведенных на индивидуальном и популяционном уровнях, было показано существование нелинейной положительной связи между уровнем доходов и продолжительностью жизни [4-6, 13]. В 1970-х гг. S. Preston, исследуя влияние экономических условий на ОПЖ в разных странах, установил, что данный показатель положительно коррелирует с валовым национальным доходом (ВНД) на душу населения [16]. Связь между уровнем доходов и ОПЖ объясняется тем, что высокий уровень доходов обеспечивает доступность качественных продуктов питания, хорошего образования и медицинского обслуживания [2–6, 9]. Все эти составляющие высокого качества жизни являются предикторами хорошего здоровья и долгой ОПЖ [11].

Однако, несмотря на то, что национальный доход является важным ресурсом улучшения здоровья, высокий уровень доходов не гарантирует автоматически улучшения состояния общественного здоровья. Было установлено, что связь между уровнем доходов и продолжительностью жизни ослабевает после достижения определенного уровня доходов [16]. В странах с низким уровнем доходов эта связь описывается кривой с быстрым ростом ОПЖ и медленным ростом ОПЖ в странах с высоким уровнем доходов [4]. Важной переменной, влияющей на характер связи между уровнем доходов и продолжительностью жизни, является равномерность распределения доходов [15, 17, 20].

В некоторых странах с высоким средним уровнем доходов имеет место значительная неравномерность в их распределении [15]. Рост среднего уровня доходов населения в этих странах сопровождается еще большим обога-

щением привилегированной части общества, уровень жизни которой и без того высок. Поэтому эффект роста уровня доходов на душу населения на ОПЖ будет незначительным. Кроме того, высокий уровень доходов часто ассоциируется с нездоровым образом жизни (низкая физическая активность, богатая углеводами и жирами диета) и распространенностью вредных привычек (табакокурение, потребление алкоголя и наркотиков), что негативным образом сказывается на состоянии здоровья населения [17]. Поэтому богатые страны могут иметь худшие показатели общественного здоровья, чем страны с относительно низким уровнем экономического развития.

Относительно низкий, по сравнению с другими развитыми странами, показатель ОПЖ в России, а также резкие его колебания, отмечавшиеся на протяжении последних десятилетий, стали объектом ряда исследований, однако не получили исчерпывающего объяснения [1, 4, 7, 18]. Одним из предикторов уровня и динамики ОПЖ в России может быть состояние экономики. В недавнем исследовании было показано, что показатель ОПЖ в России в 2015 г. был на 6,5 года ниже по сравнению с уровнем, соответствующим кривой Престона. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что с учетом уровня благосостояния ОПЖ в России должна быть существенно выше актуального уровня [19].

Целью настоящего исследования было изучение связи между макроэкономическими показателями и ОПЖ в России в постсоветский период.

Материалы и методы исследования. Проведен сравнительный анализ динамики ОПЖ и основных макроэкономических показателей (ВВП (валового внутреннего продукта) и ВНД на душу населения, коэффициент Джини) в России в период с 1990 по 2018 г. Показатель ОПЖ получен из публикаций Росстата. Данные уровня ВВП и ВНД на душу населения (интегральные показатели экономической активности и уровня жизни), а также коэффициента Джини (показатель неравномерности распределения доходов) взяты из базы данных Всемирного Банка. Статистическая обработка данных (корреляционный анализ по Спирману) проводился с использованием статистического пакета “Statistica 12. StatSoft”. С учетом различий в динамике изучаемых показателей в разные временные промежутки рассматриваемого периода корреляционный анализ был проведен раздельно для периодов 1990–2005 гг. и 2006–2018 гг.

Результаты исследования. В рассматриваемый период показатель ОПЖ мужчин и женщин был подвержен резким колебаниям: снижался в период с 1990 по 1994 г.; рос в период с 1994 по 1998 г.; снижался в период с 1998 по 2003 г., после чего стал расти (рис. 1, 2). Показатель ВВП постепенно снижался вплоть до 1999 г., линейно рос вплоть до 2008 г.; несколько снизился в 2009 г.; затем продолжил рост вплоть до 2013 г., после чего снижался вплоть до 2016 г., после чего стал расти. Показатель ВНП снижался вплоть до 1998 г.; линейно рос вплоть до 2008 г.; несколько снизился в 2009 г.; затем продолжил рост вплоть до 2013 г., после чего снижался вплоть до 2016 г., после чего стал расти. Визуальный анализ данных, представленных на рис. 1-2, говорит о том, что динамика ОПЖ и динамика ВВП/ВНД существенно различались в период с 1990 по 2005 г. В последующий период динамика этих показателей была достаточно схожей.

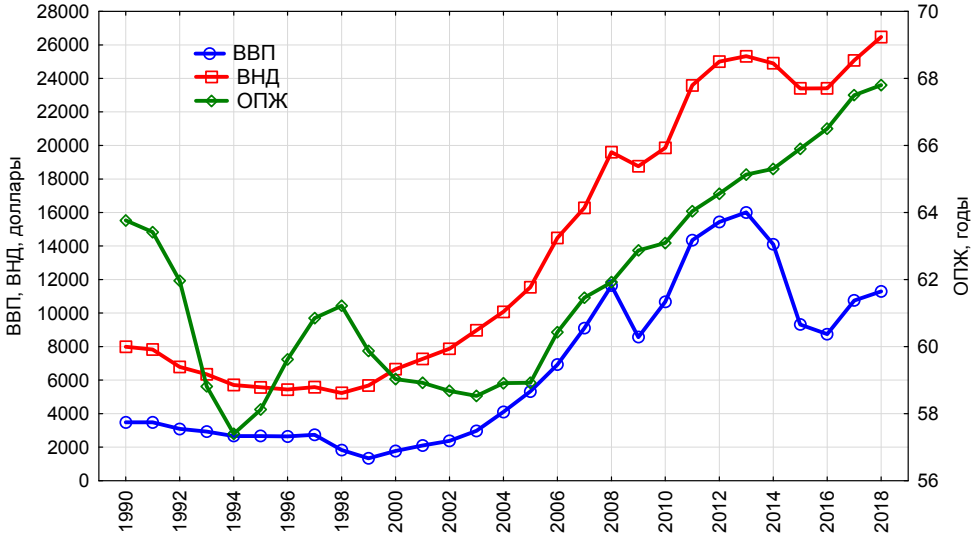

Рис. 1. Динамика ВВП, ВНД и ОПЖ мужчин в России в 1990–2018 гг.

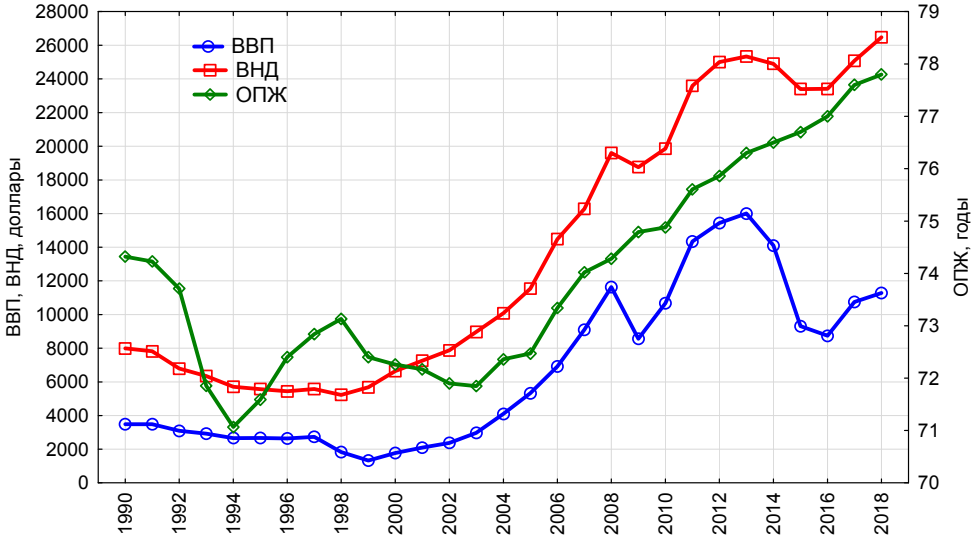

Рис. 2. Динамика ВВП, ВНД и ОПЖ женщин в России в 1990–2018 гг.

Корреляционный анализ с использованием данных за весь период выявил статистически значимую положительную связь между ВВП/ВНД и ОПЖ мужчин и женщин (таблица). В период с 1990 по 2005 г. связь между данными показателями отсутствовала. В период с 2006 по 2018 г. имела место статистически значимая положительная связь между ВНД и ОПЖ мужчин и женщин. Связь между ВВП и ОПЖ мужчин и женщин в этот период была также положительная, хотя статистически она незначима. Связь между коэффициентом Джини и ОПЖ мужчин и женщин в период с 1990 по 2018 г., а также в период с 1990 по 2005 г. отсутствует. В период с 2006 по 2018 г. имела место

отрицательная связь между коэффициентом Джини и ОПЖ мужчин и женщин (таблица).

Результаты корреляционного анализа

Пол	1990–2018			1990–2005			2006–2018		
	ВВП	ВНД	Коэф. Джини	ВВП	ВНД	Коэф. Джини	ВВП	ВНД	Коэф. Джини
Мужчины	0,73*	0,80*	0,02	0,1	0,08	0,16	0,29	0,82*	–0,61
Женщины	0,74*	0,81*	0,08	0,03	0,07	0,05	0,32	0,85*	–0,62

Примечание. * – $p < 0,05$.

Обсуждение. Результаты анализа в целом подтвердили существующее представление о наличии связи между макроэкономическими индексами и ОПЖ на популяционном уровне. Полученные данные не позволяют говорить о существовании гендерной специфики этой связи. Сила и характер связи между макроэкономическими показателями и ОПЖ в разные периоды времени могут меняться.

Отсутствие связи между макроэкономическими показателями и ОПЖ в период с 1990 по 2006 г. противоречит существующей парадигме. По всей видимости, данное несоответствие объясняется тем, что резкое снижение ОПЖ в первой половине 1990-х гг. было обусловлено констелляцией ряда факторов, включая резкое падение уровня жизни большей части населения, рост уровня безработицы, увеличение доступности алкоголя, психосоциальный дистресс, вызванный резкими социально-экономическими реформами, недостаточное финансирование медицины [1, 4, 10].

Существенное увеличение ОПЖ во второй половине 1990-х гг. на фоне тенденции к снижению макроэкономических индексов и последующее уменьшение ОПЖ на фоне их роста указывает на вовлеченность каких-то неучтенных факторов. Резкий экономический рост, начавшийся в России в 2005 г., сопровождался повышением уровня жизни населения, а также увеличением расходов на здравоохранение, что, по всей видимости, стало одним из основных драйверов увеличения ОПЖ [18].

Ограничением настоящего исследования, которое следует учитывать при интерпретации его результатов, является игнорирование неучтенных переменных, способных оказать влияние на динамику ОПЖ. Известно, что алкоголь является основным фактором тяжелого бремени преждевременной смертности в России [4, 8, 9]. Очевидно, что резкое снижение ОПЖ в первой половине 1900-х гг. было в значительной степени обусловлено ростом алкогольной смертности, который, в свою очередь, был связан с ростом доступности алкоголя после отмены государственной алкогольной монополии в 1992 г. [10].

Увеличение ОПЖ в период с 1994 по 1998 г., по всей видимости, связано с улучшением регулирования государством алкогольного рынка, что привело к росту цены алкоголя по отношению к цене на продукты питания [10]. Последующее снижение ОПЖ могло быть обусловлено ростом доступности водки вследствие снижения ее относительной стоимости [9]. Начавшийся в 2005 г. рост ОПЖ ассоциируется с принятием федеральных законов № 102-ФЗ[1] и

[1] Об обеспечении единства измерений: Фед. закон от 26.06.2008 г. № 102-ФЗ [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_77904.

№ 209-ФЗ[1], регулирующих производство и продажу алкогольной продукции [12, 14]. В последующие годы государство приняло ряд дополнительных мер по усилению контроля за алкогольным рынком, что привело с существенному снижению уровня потребления алкоголя и, соответственно, уровня связанной с алкоголем смертности [12,18]. Дополнительными неучтенными переменными, влияющими на состояние общественного здоровья являются распространенность табакокурения и потребления наркотиков, уровень физической активности, диета, доступность и качество медицинской помощи [11].

Выводы. Результаты настоящего исследования показали, что сила и характер связи между макроэкономическими индексами и ОПЖ в России могут меняться в разные периоды времени. Установлено, что состояние макроэкономики являлось важной детерминантой продолжительности жизни в России в период с 2006 по 2018 г. Неравномерность в распределении доходов могла явиться фактором, оказавшим модифицирующее влияние на связь между уровнем доходов и состоянием общественного здоровья. Полученные данные дают основание считать, что ВНД является более надежным предиктором ОПЖ, нежели ВВП. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение связи между макроэкономическими показателями и ОПЖ с учетом факторов, способных оказать модифицирующее влияние на эту связь.

Литература

1. *Андреев Е.М., Вишневский А.Г.* 40 лет снижения продолжительности жизни россиян // Демоскоп Weekly. 2004. № 1. С. 69–70.

2. *Андреев Е., Школьников В.* Связь между уровнями смертности и экономического развития в России и ее регионах // Демографическое обозрение. 2018. № 1. С. 6–24.

3. *Буркин М.М., Молчанова Е.В., Кручек М.М.* Интегральная оценка влияния социально-экономических и экологических факторов на региональные демографические процессы // Экология человека. 2016. № 6. С. 39–46.

4. *Иванова А.Е., Семенова В.Г., Гаврилова Н.С., Евдокушкина Г.П., Гаврилов Л.А.* Российская смертность в 1965-2002 гг.: основные проблемы и резервы снижения // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2004. №1. С. 20–30.

5. *Козлова О.А., Левина Е.И.* Роль социально-экономических факторов в формировании демографических процессов: эволюция теоретических концепций // Журнал экономической теории. 2019. Т. 16, № 1. С. 144–153.

6. *Колосницина М., Коссова Т., Шелунцова М.* Факторы роста ожидаемой продолжительности жизни: кластерный анализ по странам мира // Демографическое обозрение. 2019. № 1. С. 124–150.

7. *Короленко А.В.* Факторы демографического развития России: опыт исследования панельных данных // Проблемы развития территории. 2019. № 5. С. 170–188.

8. *Немцов А.В., Разводовский Ю.Е.* Алкогольная ситуация в России и ее отражение в кривом зеркале // Собриология. 2015. № 3. С. 70–73.

9. *Немцов А.В., Разводовский Ю.Е.* Алкогольная ситуация в России, 1980–2005 // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. № 2. С. 52–60.

10. *Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю.* Прогнозирование ожидаемой продолжительности жизни с помощью анализа временных серий // Собриология. 2016. № 1. С. 32–36.

11. *Римашевская Н.М., Мигранова Л.А., Молчанова Е.В.* Факторы, влияющие на здоровье населения России // Народонаселение. 2011. № 1. С. 38–49.

12. *Mackenbach J.P., Looman C.W.N.* Life expectancy and national income in Europe, 1900–2008: an update of Preston's analysis. *Int. J. Epidemiol*., 2013, vol. 42, no. 4, pp. 1100–1110. DOI: 10.1093/ije/dyt122.

[1] О развитии малого и среднего предпринимательства в Российской Федерации: Фед. закон от 24.07.2007 г. № 209-ФЗ [Электронный ресурс]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_law_52144.

13. *Nemtsov A.V., Neufeld M., Rehm J.* Are trends in alcohol consumption and cause-specific mortality in Russia between 1990 and 2017 the result of alcohol control measures? *J. Stud. Alcohol Drugs*., 2019, vol. 80, no. 5, pp. 489–498. DOI: 10.15288/jsad.2019.80.489.

14. *Nemtsov A.V., Razvodovsky Y.E.* Russian alcohol policy in false mirror. *Alcohol Alcohol*., 2016, vol. 51, no. 5, pp. 626–627. DOI: 10.1093/alcalc/agw021.

15. *Pickett KE, Wilkinson RG.* Income inequality and health: a causal review. *Soc. Sci. Med*., 2015, vol. 128, pp. 316–326. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.12.031.

16. *Preston S.H.* The Changing Relation between Mortality and Level of Economic Development. *Popul. Stud*., 1975, vol. 29, no. 2, pp. 231–248. DOI: 10.2307/2173509.

17. *Rodgers G.B.* Income and inequality as determinants of mortality: an international cross-section analysis. *Int. J. Epidemiol*., 2002, vol. 31, no. 3, pp. 533–538. DOI: 10.1093/ije/31.3.533.

18. *Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Leon D.A., McKee M., Meslé F., Vallin J.* Mortality reversal in Russia: the story so far. *Hygiea Int*., 2004, no. 4, pp. 29–80. DOI: 10.3384/hygiea.1403-8668.044129.

19. *Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Tursun-zade R., Leon D.A.* Patterns in the relationship between life expectancy and gross domestic product in Russia in 2005–2015: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health*, 2019, vol. 4, no. 4, pp. e181–e188. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30036-2.

20. *Wilkinson R.G.* Income distribution and life expectancy. *BMJ*, 1992, no. 304(6820), pp. 165–168. DOI: 10.1136/bmj.304.6820.165.

РАЗВОДОВСКИЙ ЮРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма. Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Беларусь, Гродно (razvodovsky@tut.by).

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru).

Yury E. RAZVODOVSKY, Andrei V. GOLENKOV

MACROECONOMIC INDICATORS AND LIFE EXPECTANCY IN RUSSIA

Key words: *macroeconomic parameters, life expectancy, Russia.*

The purpose of this study was to study the relationship between macroeconomic indicators and life expectancy in Russia in the post-Soviet period. Spearman's correlation analysis using data from 1990 to 2018 revealed a statistically significant positive relationship between gross domestic product (GDP)/gross national income (GNI) and life expectancy for men and women. It is shown that the strength and nature of the relationship between macroeconomic indices and life expectancy in Russia can change over different periods of time. It is established that the state of macroeconomics was an important determinant of life expectancy in Russia in the period from 2006 to 2018. Inequality in income distribution may have been the factor that modifies the relationship between income and public health.

References

1. Andreev E.M., Vishnevsky A.G. 40 *let snizenia prodolzitelnosci zisni rossian* [40 years of decrease of life longevity of rossians]. *Demoscope Weekly*, 2004, no. 1, pp. 69–170.

2. Andreev E.M., Schkolnikov V. *Svjas mezdu urovnjami smertnosti i economitshescogo razvitia v Rossii i ee regionach* [The relationship between mortality and economic development levels in Russia and they regions]. *Demograficheskoe obozrenie,* 2018, no. 1, pp. 6–24.

3. Burkin M.M., Moltshanova E.V., Krutshek M.M. Integralnaya otsenka vlijania socialno-economitsheskich i ecologitsheskich factorov na regionalnye demographitsheskie processy [Integral estimation of effects of socio-economic and demographic factors on regional demographic processes]. *Ekologiya cheloveka*, 2016, no. 6, pp. 39–46.

4. Ivanova A.Ye., Semenova V.G., Gavrilova N.S., Evdokushkina G.P., Gavrilov L.A. *Rossiyskaya smertnost v 1965-2002 гг.: osnovnye problemy I reservy snizeniya* [Russian mortality in 1965-2002: the main problems and reserves for the decrease]. *Obshtshestvennoe zdorovie i prophylactica zabolevaniy,* 2004, no.1, pp. 20–30.

5. Kozlova O.A., Levina E.I. *Role socialno-economitsheskish factorov v formirovanii demografitsheskich processov: evolutsyja teoretitsheskich concepcij* [Role of socio-economic factors in the formation of demographic processes: evolution of teoretical conceptions]. *Zhurnal ekonomicheskoi teorii*, 2019, 16, no. 1, pp. 144–153.

6. Kolosnitsyna M., Kossova T., Sheluntsova M. *Factory rosta oszidaemoy zisni pri rozdenii: clasternuy analis po stranam mira* [Factors of the increase in life expectanthy at birth: claster analysis across the countries in the world]. *Demograficheskoe obozrenie,* 2019, no. 1, pp. 124–150.

7. Korolenko A.V. *Factory demographitsheskogo razvitia Rossii: opyt issledovania panelnych dannych* [Factors of demographic development of Russia: the experience of investigation of panal data]. *Problemy razvitiya territorii*, 2019, no. 5, pp. 170–188.

8. Nemtsov A.V., Razvodovsky Y.E. *Alcoholnaya situatsyya v Rossii i yeye otraszenie v krivom zercale.* [Alcohol-related situation in the false mirror]. *Sobriologiya,* 2015, no. 3, pp. 70–73.

9. Nemtsov A.V., Razvodovsky Y.E. *Alcoholnaya situatsyya v Rossii, 1980–2005.* [Alcohol-related situation in Russia, 1980–2005]. *Sotsyalnaya i clinitsheskaya psychiatriya,* 2008, no. 2, pp. 52–60.

10. Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y. *Prognosirovanie ozidaemoy prodolzitelnosti zisni s pomoshzyu analisa vremennyh seriy* [Prodnosis of life expextancy usisng time series analysis]. *Sobriologiya*, 2016, no.1, pp. 32–36.

11. Rimashevskaya N.M., Migranova L.A., Moltshanova E.V. *Factory, vlijajustshye na zdorovie naselenia Rossii* [Factors affecting the population's health in Russia]. *Narodonaselenie*, 2011, no. 1, pp. 38–49.

12. Nemtsov A.V., Neufeld M., Rehm J. Are trends in alcohol consumption and cause-specific mortality in Russia between 1990 and 2017 the result of alcohol control measures? *J. Studies Alcohol Drugs*, 2019, vol. 80, no. 5, pp. 489–498. DOI: 10.15288/jsad.2019.80.489.

13. Nemtsov A.V., Razvodovsky Y.E. Russian alcohol policy in false mirror. *Alcohol Alcohol.*, 2016, no. 4, pp. 21. DOI: 10.1093/alcalc/agw021.

14. Mackenbach J.P, Looman C.W.N. Life expectancy and national income in Europe, 1900–2008: an update of Preston's analysis. *Int. J. Epidemiol.,* 2013, no. 42, pp. 1100–1110. DOI: 10.1093/ije/dyt122.

15. Pickett K.E., Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review. *Soc. Sci. Med.,* 2015, no.128, pp. 316–326. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.12.031.

16. Preston S.H. The Changing Relation between Mortality and Level of Economic Development. *Popul. Stud.,* 1975, vol. 29, no. 2, pp. 231–248. DOI: 10.2307/2173509.

17. Rodgers G.B. Income and inequality as determinants of mortality: an international cross-section analysis. *Int. J. Epidemiol.,* 2002, no. 31, pp. 533–538. DOI: 10.1093/ije/31.3.533.

18. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Leon D.A., McKee M., Meslé F., Vallin J. Mortality reversal in Russia: the story so far. *Hygiea Int.,* 2004, no. 4, pp. 29–80. DOI: 10.3384/hygiea.1403-8668.044129.

19. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Tursun-zade R., Leon D.A. Patterns in the relationship between life expectancy and gross domestic product in Russia in 2005–2015: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health,* 2019, no. 4, pp. e181–88. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30036-2.

20. Wilkinson R.G. Income distribution and life expectancy. *BMJ,* 1992, no. 304, pp. 165–168. DOI: 10.1136/bmj.304.6820.165.

YURY E. RAZVODOVSKY – Head of the Department of Problems of Metabolism Regulation, Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences Republic of Belarus, Belarus, Grodno (razvodovsky@tut.by).

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru).

УДК 612.46+572.7:616.6-003.821.001
ББК 58

Л.Ю. ИЛЬИНА, С.П. САПОЖНИКОВ, В.А. КОЗЛОВ,
И.М. ДЬЯЧКОВА, В.С. ГОРДОВА

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СУЛЬФАТИРОВАНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Ключевые слова: *тучные клетки, индекс дегрануляции, индекс сульфатирования, коэффициент согласованности, печень, почка, селезенка, амилоидоз.*

Актуальность исследования заключается в разработке нового способа оценки сульфатирования гепарина в тучных клетках (ТК), основанного на расчете двух новых относительных показателей, в отличие от используемого в настоящее время способа представления данных эксперимента в виде результатов прямого подсчета ТК с различными вариантами метахромазии (Гордон Д.С., 1981), являющегося слишком громоздким и сложным для восприятия. Кроме того, известный способ не позволяет получать сопоставимые данные, получаемые на разных видах живых объектов (как животных, так и отдельных органов) вследствие значительных количественных различий числа ТК у разных видов животных и в разных органах животных одного вида.

На основании статистической обработки численного материала ряда ранее опубликованных статей, посвященных изучению тинкториальных свойств ТК в условиях различных экспериментальных воздействий на двух видах животных (лабораторные белые мыши и крысы) разработан способ объективного рангового метода оценки степени сульфатирования ТК. Он заключается в том, что в гистологических препаратах, предварительно окрашенных метахроматичным красителем, связывающимся с гепарином, подсчитывается количество ТК с разной степенью сульфатирования, выявляемой по степени метахромазии. Подсчитанное количество ТК используется для вычисления индекса сульфатирования (ИС) по разработанной авторами формуле: ИС = (α×0 + β_1×1 + β_2×2 + β_3×3 + γ×4)/n, где α, β_1, β_2, β_3, γ – число α-, β_1-, β_2-, β_3-, γ-ТК, соответственно; n – суммарное число проанализированных ТК. ИС является пределом частного от деления суммы несульфатированных и сульфатированных ТК на сумму всех ТК при обнулении числа несульфатированных ТК в числителе: ИС = $lim_{S\to 0}(NS \times 0 + S)/(NS + S) = 0$, где ИС – индекс сульфатирования; NS – число несульфатированных ТК; S – число сульфатированных ТК. Он может меняться в пределах от 0 до 4: чем выше индекс, тем больше степень сульфатирования гепарином. Полученный индекс может использоваться для получения производного коэффициента согласованности (КС) процессов секреции и сульфатирования у ТК (КС) путем получения частного от деления индекса дегрануляции (ИДГ, Линднер и др. (1980)) на индекс сульфатирования по формуле: КС = ИДГ/ИС, где ИДГ – индекс дегрануляции, ИС – индекс сульфатирования. Значение КС, равное «1±σ», означает численное равенство индексов. Это значение КС будет иметь следующий физический и биологический смысл – гранулы секретируют зрелые ТК. В противном случае при КС > 1±σ ТК секретируют незрелый (несульфатированный или не полностью сульфатированный) гепарин и, возможно, находятся под антигенным воздействием. При КС < 1±σ, по-видимому, можно говорить о торможении секреторной активности ТК.

Предложенный метод оценки активности ТК позволяет сопоставить степень зрелости гепарина и выход биологически активных веществ в среду как в каждой отдельной клетке, так и в популяции ТК структуры, органа, ткани вне зависимости от изучаемого органа или группы органов и вида животных.

Цель исследования – обоснование применимости новых расчетных индексов, сопоставимых вне зависимости от вида животных или изучаемых органов, для оценки статуса популяции ТК как в эксперименте, так и в патогистологических и фармакологических исследованиях на людях. Независимая

от вида животных и изучаемого органа объективная оценка влияния лекарственных средств, методов лечения, ксенобиотиков и внешних факторов среды на статус тучных клеток в биоптатах тканей больных при аутопсии и в экспериментальных исследованиях является актуальной задачей. Объективная оценка статуса тучных клеток необходима при разработке антигистаминных и других противоаллергических лекарственных средств, оценке токсичности и аллергогенности лекарственных средств, изделий легкой, пищевой, химической, парфюмерной промышленности, в ряде случаев необходима при выявлении причин заболеваний или смерти.

Тучные клетки в гистологических препаратах, как правило, выявляются с помощью связывания полианионной молекулы гепарина с катионными красителями, такими как толуидиновый синий, а также полихромный метиленовый синий, азур А, альциановый синий, сафранин О [1, 13]. Поскольку анионность гепарина в тучных клетках зависит от степени его сульфатирования, тинкториальные свойства тучных клеток меняются в зависимости от сульфатирования, что определяет зрелость тучных клеток и позволяет их морфологически типировать [3, 19]. Кроме того, тучные клетки могут быть типированы по степени их дегрануляции. Дегранулированность тучных клеток Д.П. Линднер и др. (1980) предложили оценивать с помощью индекса дегрануляции (ИДГ):

$$\text{ИДГ} = \frac{\text{А} \times 0 + \text{Б} \times 1 + \text{В} \times 2 + \text{Г} \times 3}{n},$$

где А – неактивные клетки; Б – слабо дегранулирующие клетки; В – клетки с умеренной дегрануляцией; Г – клетки с сильной дегрануляцией; *n* – общее число клеток [15].

Поскольку дегранулированность тучных клеток отражает их секреторную активность по степени выделения созревших, насыщенных гепарином гранул в окружащую среду, ИДГ позволяет объективировать насыщенность популяции тучных клеток гепарином. По Д.П. Линднер и др. (1980), тучные клетки, предварительно окрашенные водным раствором толуидинового синего, делят на четыре группы в зависимости от количества гранул и степени их метахромазии: 1-я – очень темные клетки, цитоплазма которых так плотно заполнена метахроматическими гранулами, что становятся неразличимыми ни отдельные гранулы, ни клеточное ядро; 2-я – темные клетки, плотно заполненные метахроматическими гранулами, но различимы отдельные гранулы, а клеточное ядро частично визуализируется; 3-я – светлые клетки, рыхло заполненные хорошо различимыми гранулами с менее интенсивной метахромазией, ядро визуализируется; 4-я – очень светлые клетки с небольшим количеством слабометахроматических гранул и опустошенные клетки с единичными гранулами и со слабой метахромазией цитоплазмы [15].

По степени сульфатирования гепарина Д.С. Гордон (1981) предложила типировать тучные клетки следующим образом: α-ортохроматичные (цитоплазма окрашена в голубой цвет, гепарин несульфатированный), β_1-метахроматичные (в цитоплазме гранулы фиолетового цвета с более сульфатированным, незрелым гепарином), β_2-метахроматичные (в цитоплазме гранулы фиолетового цвета с красноватым оттенком, гепарин сульфатированный, созревающий), β_3-метахроматичные (красно-фиолетовые гранулы с почти зрелым сульфатированным гепарином) и γ-метахроматичные (пурпурные гранулы с полностью сульфатированным, зрелым гепарином). Данный способ, позволяющий полу-

чить объективные данные, тем не менее, неудобен, поскольку при его реализации получаются громоздкие трудночитаемые таблицы, что является недостатком способа. К другим недостаткам можно отнести сложности статистической обработки полученного материала в тех случаях, когда тучных клеток мало, они представлены одной или двумя метахроматичными группами. Нулевые значения в группах сравнения не позволяют применить некоторые статистические методы анализа, особенно многомерной статистики, поскольку присутствие в матрице даже одного нулевого значения обнуляет всю матрицу. Также возникают сложности при сопоставлении данных, полученных от разных видов животных, в связи с тем, что в зависимости от видовой принадлежности встречается иногда очень разное количество тучных клеток в тех или иных органах. Более того, разные красители, применяемые для выявления тучных клеток в тканях, могут давать визуально различающиеся результаты, что вносит дополнительную ошибку в интерпретацию результатов.

Материалы и методы исследования. Для проверки информативности предложенного индекса были выбраны два вида животных – белые лабораторные беспородные мыши и крысы. Объектом исследования были печень, селезенка и левая почка 9 белых мышей самцов в возрасте 2 месяцев массой 21,0–25,0 г, а также тимус 45 половозрелых крыс самцов массой 150,0–160,0 г. Мыши были разделены на две группы: интактную, в которой животные находились на обычном содержании вивария, имели свободный доступ к воде и пище, и мыши, которым моделировали амилоидоз ранее описанным методом с помощью парентерального введения водного раствора соевого заменителя сливок [9]. Крысы были разделены на интактную (группа грызунов получала *ad libitum* стандартизованную питьевую воду, соответствующую требованиям ГОСТ Р 52109-2003, СанПиН 2.1.4.1116-02.) и две опытные группы: первая группа получала *ad libitum* ту же питьевую воду, соответствующую требованиям ГОСТ Р 52109-2003, СанПиН 2.1.4.1116-02 с добавлением химически чистого девятиводного метасиликата натрия в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний), и вторая группа получала кремний (с добавлением хлорида кальция в концентрации 235 мг/л в пересчете на кальций). Различные формы тучных клеток по степени метахромазии и степени дегрануляции подсчитывали в капсуле и паренхиме органов в каждом препарате при иммерсионном увеличении в десяти полях зрения. Индекс дегрануляции рассчитывали по формуле клеток Д.П. Линднера и др. (1980), индекс сульфатирования тучных клеток и коэффициент согласованности (КС) секреторной активности тучных клеток со степенью сульфатирования гепарина – по предложенным нами формулам.

Кроме того, для расчета тех же индексов и КС использован статистически обработанный численный материал ранее опубликованных статей ряда авторов [5, 10–12, 14, 16–18, 20], в которых были представлены результаты изучения тинкториальных свойств тучных клеток в условиях различных экспериментальных воздействий на двух видах животных (лабораторные белые мыши и крысы).

Способ оценки сульфатирования гепарина в тучных клетках, разработанный Д.С. Гордон (1981) нами был формализован по аналогии с вычислением индекса дегрануляции Д.П. Линднера и др. (1980).При этом подсчитанное по способу Д.С. Гордон количество тучных клеток, предварительно выяв-

ленных с помощью метахроматичного красителя, используется для вычисления рангового индекса сульфатирования (ИС) по формуле

$$ИС = \frac{\alpha \times 0 + \beta_1 \times 1 + \beta_2 \times 2 + \beta_3 \times 3 + \gamma \times 4}{n},$$

где α – число α-ортохроматических тучных клеток; β_1 – число β_1-метахроматические тучных клеток; β_2 – число β_2-метахроматических тучных клеток; β_3 – число β_3-метахроматических тучных клеток; γ – число γ-метахроматических тучных клеток; *n* – суммарное число проанализированных тучных клеток.

То есть идеология построения этой формулы близка к идеологии построения формулы Д.П. Линднера и др. (1980), но применяется для достижения другого технического результата – вычисления индекса сульфатирования гепарина, а не индекса дегрануляции тучных клеток. Соответственно, предлагаемая нами формула оценивает зрелость тучных клеток, тогда как формула Д.П. Линднера оценивает функциональную активность тучных клеток. Вычисляемый индекс сульфатирования может меняться в пределах от 0 до 4: чем выше индекс, тем больше степень сульфатирования гепарином. Значение «0» индекс будет принимать в том случае, если тучных клеток с сульфатированным гепарином в препарате нет. Значение «4» – если все тучные клетки содержат сульфатированный γ-метахроматичный гепарин. Значения в интервале от 0 до 4 будут соответствовать степени сульфатированности гепарина тучных клеток в препарате в целом.

Введение в формулу нулевого множителя при количестве α-ортохроматических тучных клеток оправдано тем, что в этом случае увеличивается различие между сравниваемыми группами (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость величины различий сравниваемых групп по количеству разных форм тучных клеток в зависимости от множителя при количестве α-ортохроматических тучных клеток

Тип тучных клеток и множитель при количестве α-ортохроматических тучных клеток	Капсула почки, Zn				Капсула почки, Cu			
	контроль		опыт		контроль		опыт	
Множитель при количестве α-ортохроматических тучных клеток	0	1	0	1	0	1	0	1
α-ортохроматические тучные клетки	0	0	0	0	0	15	0	14
β_1-метахроматические тучные клетки	22	43	12	24	26	52	11	22
β_2-метахроматические тучные клетки	157	235	127	190	72	109	63	95
β_3-метахроматические тучные клетки	0	0	74	98	40	93	132	176
γ-метахроматические тучные клетки	2	3	2	3	1	3	2	3

Табл. 1 содержит результат пересчета данных, полученных на крысах, В.А. Козлова и О.С. Бусовой [10, 11] в хроническом эксперименте с водным потреблением избытка двухвалентной меди в концентрации 50 мг/л. Из данных табл. 1 явным образом следует, что если количество α-ортохроматических тучных клеток умножать на 1, то это уменьшает различия между опытом и контролем, особенно там, где их реальное количество отлично от нуля, что может искусственно увеличивать ошибку первого рода. Поэтому в формулу более рационально при аргументе «α-ортохроматические тучные клетки» ввести множитель «0», уничтожающий абсолютные значения несульфатированных клеток. В знаменателе, тем не менее, количество несульфатированных тучных клеток

учитывается, поскольку это позволяет оценить долю сульфатированных клеток в формировании индекса сульфатирования.

Поскольку в знаменателе учитывается число всех тучных клеток – и сульфатированных и несульфатированных, возможно группирование полученных данных в разных группах в области медианных значений, характерных для данной группы, т.е. ранжирование подопытных групп по интервалам, критически различающимся минимумом и экстремумом. Индекс сульфатирования будет стремиться к значению «0», чем больше несульфатированных тучных клеток. Таким образом, индекс сульфатированных тучных клеток можно выразить как предел частного от деления суммы несульфатированных и сульфатированных клеток на сумму всех тучных клеток при обнулении числа несульфатированных клеток в числителе:

$$\text{ИС} = \lim_{S \to 0} \frac{(NS \times 0 + S)}{(NS + S)} = 0,$$

где ИС – индекс сульфатирования; NS – число несульфатированных тучных клеток; S – число сульфатированных тучных клеток.

Поскольку полученный нами ИС представляет собой безразмерное число, меняющееся в интервале от 0 до 4, его допустимо считать ранговым критерием. Данное обстоятельство позволяет использовать данный индекс как статистическую величину при обработке результатов исследований непараметрическими методами вычислительной статистики.

Поскольку при вычислении ИДГ и ИС объект подсчета один и тот же – тучные клетки, группируемые в первом случае по морфологическим свойствам, а во втором – по тинкториальным, для описания статуса тучных клеток допустимо введение дополнительной статистической величины – коэффициента согласованности секреторной активности тучных клеток со степенью сульфатирования гепарина (КС):

$$\text{КС} = \frac{\text{ИДГ}}{\text{ИС}},$$

где ИДГ – индекс дегрануляции; ИС – индекс сульфатирования.

Физический и биологический смысл КС можно интерпретировать следующим образом. Как следует из описанных выше свойств этих индексов, значение КС = $1 \pm \sigma$ означает численное равенство индексов, т.е. гранулы секретируют зрелые тучные клетки. В противном случае (КС > $1 \pm \sigma$) тучные клетки секретируют незрелый (несульфатированный или не полностью сульфатированный) гепарин и, возможно, находятся под антигенным воздействием. При КС < $1 \pm \sigma$ можно говорить о торможении секреторной активности тучных клеток. Очевидно, что КС является непрерывной величиной.

Методы статистического анализа. Для обоснования применимости новых расчетных показателей статуса тучных клеток численный материал обработан методами вариативной и дескриптивной статистики. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя, SD – стандартное отклонение. Различия средних величин определены с помощью z-теста.

Результаты исследования и их обсуждение. Информативность предложенного индекса была оценена как на новых данных, полученных в эксперименте, так и на материале ранее опубликованных статей. При анализе данных литературы были суммированы количественные показатели тучных клеток у интактных мышей (всего 70 наблюдений) и крыс (40 наблюдений).

У мышей индекс дегрануляции составил 1,42±0,62. Коэффициент вариации этой выборки – 43,31±0,22%, асимметрия – –1,16±0,75, коэффициент эксцесса – –0,55±1,48. Из полученного результата следует, что вариабельность данной выборки значительная.

У крыс индекс дегрануляции составил 0,75±0,25. Коэффициент вариации этой выборки – 32,92±0,08%, асимметрия 0,35±0,75, коэффициент эксцесса – –1,74±1,4.То есть, как и в группе мышей, вариабельность этой выборки высокая.

Индекс сульфатирования у мышей получился равным 1,33±0,29, коэффициент вариации– 22,11±0,11%, асимметрия – 1,15±0,79, коэффициент эксцесса–1,51±1,59, – вариабельность высокая. Соответственно, КС = 0,31±0,11, коэффициент вариации – 34,65±0,08.

Индекс сульфатирования у крыс – 2,15±0,86, коэффициент вариации – 39,8±0,38%, асимметрия – –0,65±0,91, коэффициент эксцесса – –2,13±2,0, – вариабельность также высокая. КС=0,37±0,05, коэффициент вариации – 12,86±0,03, вариабельность средняя.

Результат статистического анализа данных литературы нами был поверен анализом результатов недавно завершенного эксперимента. В табл. 2 представлены результаты расчета исследуемых индексов на основании материала изучения интактных мышей.Во всех случаях коэффициент вариации оказался менее 10%.

Таблица 2

Индекс дегрануляции (ИД) и индекс сульфатирования (ИС) тучных клеток в паренхиматозных органах интактных мышей

Индекс	Селезенка		Печень		Почка	
	капсула	паренхима	капсула	паренхима	капсула	паренхима
ИД	0,02±0,02	0	0,44±0,29	0,38±0,19	0,90±0,11	0,58±0,09
ИС	0,02±0,02	0	0,44±0,29	0,57±0,2	1,15±0,16	0,52±0,08
КС	1,0	0	1,0	0,67	0,78	1,12

Как видим, у интактных животных ИД и ИС количественно совпадают, они аутентичны аналогам в капсулах селезенки и печени и различаются в пределах стандартной ошибки аналогичных индексов в остальных объектах исследования.

В популяции тучных клеток селезенки мышей с экспериментальным амилоидозом по сравнению с ТК интактных мышей зафиксировано увеличение степени дегрануляции и степени зрелости гепарина во всех органах [6–8]. Отмечается совпадение значений ИД и ИС в большинстве органов (табл. 3). То есть предлагаемый нами индекс позволяет соотнести секреторную активность тучных клеток со степенью зрелости гепарина, содержащегося в секретируемых гранулах. Данный результат является дополнительным неожиданным свойством предлагаемого индекса.

Таблица 3

Индекс дегрануляции (ИД) и индекс сульфатирования (ИС) тучных клеток в паренхиматозных органах мышей с экспериментальным амилоидозом

Индекс	Селезенка		Печень		Почка	
	капсула	паренхима	капсула	паренхима	капсула	паренхима
ИД	0,08±0,08 *P* = 0,488	1,99±0,34 *P* = 0,004	0,22±0,22 *P* = 0,578	0,39±0,20 *P* = 0,963	1,12±0,20 *P* = 0,389	0,15±0,1 *P* = 0,03
ИС	0,08±0,08 *P* = 0,488	1,99±0,34 *P* = 0,004	0,22±0,22 *P* = 0,578	0,39±0,20 *P* = 0,542	1,35±0,21 *P* = 0,503	0,15±0,1 *P* = 0,04
КС	1,0	1,0	1,0	1,0	0,83	1,0

В другом эксперименте объектом исследования были тучные клетки тимуса сорока пяти половозрелых крыс самцов. Как видим, произошло значительное изменение расчетных индексов по сравнению с аналогами у интактных животных (табл. 4).

Таблица 4

Индекс дегрануляции (ИД) и индекс сульфатирования (ИС) тучных клеток в тимусе крыс при употреблении с водой кальция и кремния

Индекс	Интактные		Кремний		Кальций	
	капсула	паренхима	капсула	паренхима	капсула	паренхима
ИД	0,71±0,87	1,13±1,27	1,75±0,91 *P* = 0,149	0,91±1,04 *P* = 0,382	1,38±1,13 *P* = 0,804	1,44±0,34 *P* = 0,649
ИС	1,61±0,16	1,42±0,48	1,73±0,65 *P* = 0,721	1,24±0,87 *P* = 0,731	1,82±0,54 *P* = 0,476	1,46±0,62 *P* = 0,912
КС	0,44	0,8	1,01	0,73	0,76	0,99

У крыс, употреблявших с водой кремний, отмечается повышение степени зрелости гепарина и степени дегрануляции ТК в капсуле органа по сравнению с таковыми у интактных крыс и снижение этих же показателей в паренхиме органа. У крыс, употреблявших кальций с водой, степень зрелости гепарина и степень дегрануляции ТК как в капсуле, так и в паренхиме выше тех же показателей у интактных животных. Приведенные в виде ИД и ИС данные соответствуют выводам, опубликованным в наших ранних работах [2, 4, 6–8].

Несомненным достоинством индексирования степени сульфатирования гепарина тучных клеток является то, что групповой экспериментальный результат может быть представлен в виде единственного числа, объективного отражающего зрелость гепарина в исследуемой популяции, не зависящего от количества тучных клеток в срезах, индивидуальных либо видовых различий количества тучных клеток, тинкториальных свойств красителя и т.п.

Во всех приведенных примерах независимо от условий эксперимента и вида животных получены численно сопоставимые результаты оценки степени сульфатирования гепарина, значения которых, несмотря на различия вычислительных формул, нередко совпадают.

Кроме того, расчет этих индексов, возможно, позволяет оценить состояние интактной группы животных. Кажется очевидным, что у интактных животных КС должен быть близок к значению «1», как мы это видим в данных табл. 2, поскольку это должно означать, что животные не испытывают антигенного воздействия на популяцию тучных клеток. Однако в эксперименте над крысами и при анализе данных литературы получены значительно вариабельные результаты, сильно отличающиеся от «1». Как известно, существует значительная вариабельность морфофизиологического статуса лабораторных животных, которая до сегодняшнего дня не может быть оценена наглядно. Возможно, что такой оценкой является расчет ИС и КС, результат которого позволяет предположить, была ли группа животных, отобранных в эксперимент, здоровой или кроме экспериментального воздействия животные находились под влиянием каких-либо других факторов, возможно связанных с дефектами содержания в виварии, вырождения в связи с инбридингом и т.п.

Предложенные индексы представляются весьма интересной статистической величиной, но для ее дальнейшего практического применения требуется значительный объем работ по физиологическому нормированию.

Таким образом, предложенный метод оценки активности тучных клеток позволяет сопоставить степень зрелости гепарина и выход биологически активных веществ в среду как в каждой отдельной клетке, так и в популяции ТК структуры, органа, ткани вне зависимости от изучаемого органа или группы органов и вида животных.

Литература

1. *Артишевский А.А., Леонтюк А.С., Слука Б.А.* Гистология с техникой гистологических исследований. Минск: Высш. шк., 1999. 236 с.

2. *Гордова В. С., Дьячкова И. М., Сергеева В. Е., Ефейкина Н. Б. Московская О. И.* Реакция тучных клеток на поступление химических элементов с питьевой водой // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: www.scince-tbucation.ru/ 128-21918.

3. *Гордон Д.С.* Тинкториальные параллели тучных клеток. Макро-микроструктура тканей в норме, патологии и эксперименте. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та. 1981. С. 97–101.

4. *Дьячкова И.М., Гордова В.С., Сергеева В.Е., Сапожников С.П.* Некоторые адаптационные реакции тимуса на поступление кальция и кремния с питьевой водой. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та. 2014. 140 с.

5. *Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Сапожников С.П.* Исследование популяции тучных клеток тимуса при длительном воздействии кремния и кальция // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010. № 4(68). С. 50–55.

6. *Ильина Л.Ю., Ефейкина Н.Б.* Состояние популяции тучных клеток почек белых мышей при экспериментальном амилоидозе [Электронный ресурс] // Acta Medic Eurasica. 2018. № 2. С. 50–60. URL: http://acta-medica-eurasica.ru/wp-content/uploads/2018/06/AME_2018_2_str.-50_60.pdf.

7. *Ильина Л.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П.* Реакция тучных клеток печени мышей на экспериментальный амилоидоз [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. 2019. № 1. С. 33–43. URL: http://acta-medica-eurasica.ru/wp-content/uploads/2015/07/AME_2019_1_s.33-43.pdf.

8. *Ильина Л.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П.* Тучные клетки печени мышей при экспериментальном амилоидозе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 7. С. 17–20. DOI: 10.1007/s10517-019-04635-5.

9. *Козлов В. А., Сапожников С.П., Карышев П.Б.* Модель системного амилоидоза у молодых мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 10. С. 523–527. DOI: 10.1007/s10517-017-3652-y.

10. *Козлов В.А., Бусова О.С.* Миграция тучных клеток в почке // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010. № 1(65). С. 40–45.

11. *Козлов В.А., Бусова О.С.* Тучноклеточная популяция почки и почечной капсулы. М.: ОАО Щербинская типография, 2009. 104 с.

12. *Козлов В.А., Глазырина О.С., Толмачева А.Ю.* Водная депривация влияет на экстранейрональный медиаторный пул почек белых крыс и почечную популяцию тучных клеток // Нефрология. 2003. Т. 7, № 2. С. 76–81.

13. *Кондашевская М.В.* Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестник РАМН. 2010. № 6. С. 49–54.

14. *Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н., Москвичев Е.В.* Тучные клетки тимуса на фоне развития аденокарциномы толстой кишки // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 43.

15. *Линднер Д.П., Поберин И.А., Розкин М.Я., Ефимов В.С.* Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Архив патологии. 1980. № 6. С. 60–64.

16. *Любовцева Л.А., Голубцова Н.Н., Гурьянова Е.А., Московский А.В., Агацкин С.А., Любовцева Е.В.* Количественный анализ гранулярных люминесцирующих и тучных клеток в органах иммунной и неиммунной систем // International Journal on Immunorehabilitation. 2000. Т. 2, № 2. С. 53.

17. *Наумова Е.М., Сергеева В.Е.* Гистохимический анализ популяции тучных клеток тимуса мышей при введении АКТГ1-24 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 7. С. 107–110.

18. *Стручко Г.Ю.* Участие тучных клеток в ранней фазе иммунного ответа тимуса на введение растворимого антигена // Иммунология. 1997. Т. 18, № 6. С. 55–56.

19. *Юрина Н.А., Радостина А.И.* Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во УДН, 1990. 398 с.

20. *Ялалетдинова Л.Р., Гордова В.С., Ястребова С.А., Сергеева В.Е.* Нейроиммуномодулирующие свойства хорионического гонадотропина. Чебоксары. Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. 148 с.

ИЛЬИНА ЛИЛИЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lileaceae@rambler.ru).

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

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

ДЬЯЧКОВА ИРАИДА МИХАЙЛОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (iraida-djachkova@rambler.ru).

ГОРДОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры фундаментальной медицины, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Россия, Калининград (crataegi@rambler.ru).

Liliya Yu. ILYINA, Sergey P. SAPOZHNIKOV, Vadim A. KOZLOV,
Iraida M. DYACHKOVA, Valentina S. GORDOVA

QUANTITATIVE EVALUATION OF MAST CELLS SULFATION

Key words: *mast cells, degranulation index, sulfation index, consistency coefficient, liver, kidney, spleen, amyloidosis.*

The relevance of the study is to develop a new method for evaluating heparin sulfation in mast cells (MCs), based on the calculation of two new relative indicators, in contrast to the currently used method of presenting experimental data in the form of results of MCs direct calculation with various metachromasy variants (Gordon D. S., 1981), which is too cumbersome and difficult to perceive. In addition, the well-known method does not allow to get comparable data obtained on different types of living objects (both animals and individual organs) due to significant quantitative differences in the number of MCs in different species of animals and in different organs of animals of the same species.

Based on statistical processing of numerical material contained in a number of previously published articles devoted to the study of MCs tinctorial properties under various experimental effects on two types of animals (laboratory white mice and rats), a method for an objective ranking method for evaluating the degree of MCs sulfation has been developed. It consists in the fact that in histological preparations pre-stained with a metachromatic dye that binds to heparin, the number of MCs with different degrees of sulfation is calculated by the degree of sulfation detected by the degree of metachromasia. The calculated number of MCs is used to calculate the sulfation index (SI) according to the formula developed by the authors: SI = (α×0 + β_1×1 + β_2×2 + β_3×3 + γ×4)/n; where α β_1, β_2, β_3, γ – the number of α-, β_1-, β_2-, β_3-, γ-MC, respectively; n – the total number of analyzed MCs. SI is the limit of the quotient obtained by dividing of the sum of non-sulfated and sulfated MCs by the sum of all MCs when setting to zero the number of non-sulfated MCs in the numerator: SI =$lim_{S\to 0}(NS \times 0 + S)/(NS + S) = 0$, where SI is sulfation index; NS – the number of non-sulfated MCs; S – the number of sulfated MCs. It can vary from 0 to 4: the higher the index, the greater is the degree of heparin sulfation. The resulting index can be used to obtain a derivative of consistency coefficient for secretion and sulfation processes in MCs (CS) by obtaining a quotient of the degranulation index (IDG, Lindner et al. (1980)) by the sulfation index according to the formula: CS = IDG/SI, where IDG is the degranulation index, SI is the sulfation index. A CS value equal to "1±σ" indicates numerical equality of the indexes. This CS value will have the following physical and biological meaning – the granules secrete mature MCs. Otherwise, at CS > 1±σ MCs secrete immature (non-sulfated or not fully sulfated) heparin and may be under antigenic influence. At CS < 1±σ, it seems that we can talk about inhibition of secretory activity in MCs.

The proposed method of evaluating the activity of MCs makes it possible to compare the degree of heparin maturity and the discharge of biologically active substances into the environment both in each individual cell and in MCs population in a structure, an organ, tissue, regardless of the organ under study or a group of organs and animal species.

References

1. Artishevskii A.A., Leontyuk A.S., Sluka B.A. *Gistologiya s tekhnikoi gistologicheskikh isledovanii* [Histology with histological research techniques]. Minsk, Vysshaya Shkola Publ., 1999, 236 p.

2. Gordon D.S. *Tinktorial'nye paralleli tuchnykh kletok. Makro-mikrostruktura tkanei v norme, patologii i eksperimente* [Tinctorial Parallels of mast cells. Macro-microstructure of tissues in norm, pathology and experiment]. Cheboksary, Chuvash State Univesity Publ., 1981, pp. 97–101.

3. Gordova V.S., D'yachkova I.M., Sergeeva V.E., Efeikina N.B., Moskovskaya O.I. *Reaktsiya tuchnykh kletok na postuplenie khimicheskikh elementov s pit'evoi vodoi* [The reaction of mast cells to the receipt of chemical elements with drinking water]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya,* 2015, no. 5. URL: www.scince-tbucation.ru/ 128-21918

4. D'yachkova I.M., Gordova V.S., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P. *Nekotorye adaptatsionnye reaktsii timusa na postuplenie kal'tsiya i kremniya s pit'evoi vodoi* [Some adaptive reactions of the thymus to the intake of calcium and silicon with drinking water]. Cheboksary, Chuvash State Univesity Publ., 2014, 140 p.

5. D'yachkova I.M., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P. *Issledovanie populyatsii tuchnykh kletok timusa pri dlitel'nom vozdeistvii kremniya i kal'tsiya* [Study of the population of thymus mast cells under prolonged exposure to silicon and calcium] *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva,* 2010, no. 4(68), pp. 50–55.

6. Il'ina L.Yu., Efeikina N.B. *Sostoyanie populyatsii tuchnykh kletok pochek belykh myshei pri eksperimental'nom amiloidoze* [State of the population of white mouse kidney mast cells in experimental amyloidosis]. *Acta Medic Eurasica,* 2018, no. 2, pp. 50–60. Available at: http://acta-medica-eurasica.ru/wp-content/uploa ds/2018/06/AME_2018_2_str.-50_60.pdf.

7. Il'ina L.Yu., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Reaktsiya tuchnykh kletok pecheni myshei na eksperimental'nyi amiloidoz* [Reaction of fat cells to the liver of mice experimental amyloidosis]. *Acta Medic Eurasica,* 2019, no. 1, pp. 33–43. Available at: http://acta-medica-eurasica.ru/wp-content/uploads/2015/07/AME_2019_1_s.33-43.pdf.

8. Il'ina L.Yu., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Tuchnye kletki pecheni myshei pri eksperimental'nom amiloidoze* [Mast cells in the liver of mice with experimental amyloidosis]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2019, vol. 168, no. 7, pp. 17-20. DOI: 10.1007/s10517-019-04635-5.

9. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B. *Model' sistemnogo amiloidoza u molodykh myshei* [Model of systemic amyloidosis in young mice]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2016, vol. 162, no. 10, pp. 523–527. DOI: 10.1007/s10517-017-3652-y.

10. Kozlov V.A., Busova O.S. *Migratsiya tuchnykh kletok v pochke* [Migration of mast cells in the kidney]. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva,* 2010, no. 1(65), pp. 40–45.

11. Kozlov V.A., Busova O.S. *Tuchnokletochnaya populyatsiya pochki i pochechnoi kapsuly* [Mast cell population of the kidney and renal capsule]. Moscow, Shcherbinskaya tipografiya, 2009, 104 p.

12. Kozlov V.A., Glazyrina O.S., Tolmacheva A.Yu. *Vodnaya deprivatsiya vliyaet na ekstraneironal'nyi mediatornyi pul pochek belykh krys i pochechnuyu populyatsiyu tuchnykh kletok* [Water deprivation affects extraneuronal mediator pool of the kidneys of white rats and of renal population fat cells]. *Nefrologiya,* 2003, vol. 7, no. 2, pp. 76–81.

13. Kondashevskaya M.V. *Tuchnye kletki i geparin – klyuchevye zven'ya v adaptivnykh i patologicheskikh protsessakh* [Mast cells and heparin are key links in adaptive and pathological processes]. *Vestnik RAMN*, 2010, no. 6, pp. 49–54.

14. Kostrova O.Yu., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mikhailova M.N., Moskvichev E.V. *Tuchnye kletki timusa na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoi kishki* [Thymus mast cells against the background of colon adenocarcinoma development]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya,* 2013, no. 2, p. 43.

15. Lindner D.P., Poberin I.A., Rozkin M.Ya., Efimov V.S. *Morfometricheskii analiz populyatsii tuchnykh kletok* [Morphometric analysis of the mast cell population]. *Arkhiv patologii,* 1980, no. 6, pp. 60–64.

16. Lyubovtseva L.A., Golubtsova N.N., Gur'yanova E.A., Moskovskii A.V., Agatskin S.A., Lyubovtseva E.V. *Kolichestvennyi analiz granulyarnykh lyuminestsiruyushchikh i tuchnykh kletok v organakh immunnoi i neimmunnoi sistem* [Quantitative analysis of granular luminescent and mast cells in the immune and non-immune systems] *International Journal on Immunorehabilitation.* 2000, vol. 2, no. 2, p. 53.

17. Naumova E.M., Sergeeva V.E. *Gistokhimicheskii analiz populyatsii tuchnykh kletok timusa myshei pri vvedenii AKTG1-24* [Histochemical analysis of the population of mouse thymus mast cells with the introduction of ACTH1-2]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2004, vol. 137, no. 7, pp. 107–110.

18. Struchko G.Yu. *Uchastie tuchnykh kletok v rannei faze immunnogo otveta timusa na vvedenie rastvorimogo antigena* [Participation of mast cells in the early phase of the thymus immune response to the introduction of a soluble antigen]. *Immunologiya,* 1997, vol. 18, no. 6, pp. 55–56.

19. Yurina N.A., Radostina A.I. *Morfofunktsional'naya geterogennost' i vzaimodeistvie kletok soedinitel'noi tkani* [Morphological and functional heterogeneity and interaction of connective tissue cells]. Moscow, 1990, 398 p.

20. Yalaletdinova L.R., Gordova V.S., Yastrebova S.A., Sergeeva V.E. *Neiroimmunomodu-liruyushchie svoistva khorionicheskogo gonadotropina* [Neuroimmunomodulatory properties of human chorionic gonadotropin]. Cheboksary, Chuvash State Univesity Publ., 2016, 148 p.

LILIYA Yu. ILYINA – Senior Lecturer, Department of Medical Biology with a course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lileaceae@rambler.ru).

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

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

IRAIDA M. DYACHKOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (iraida-djachkova@rambler.ru).

VALENTINA S. GORDOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental Medicine, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia, Kaliningrad (crataegi@rambler.ru).

УДК 581.52:582.824(470.344):581.4:615.32
ББК 28.58

Н.В. НАЛИМОВА

ОСОБЕННОСТИ САМОПОДДЕРЖАНИЯ ЦЕНОПОПУЛЯЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РОДА *HYPERICUM* L. В ЧУВАШИИ

Ключевые слова: *лекарственные растения Hypericum perforatum, H. maculatum, H. hirsutum, H. elegans, самоподдержание природных ценопопуляций, жизненные формы, эколого-фитоценотические позиции, онтогенетический спектр, распространение в Чувашии.*

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей самоподдержания природных ценопопуляций четырех модельных видов лекарственных растений рода Hypericum L. путем установления их биолого-экологических и фитоценотических характеристик, популяционно-онтогенетической структуры в неморально-лесном и степном ландшафтах Чувашии, которые расположены в пределах Приволжской возвышенности. Для исследования использовались стандартные морфологические, популяционно-онтогенетические, демографические, фитоценотические и экологические методы. Рассчитаны индексы восстановления, количественные показатели потенциальных экологических валентностей (по Л.А. Жуковой, 2010) с использованием диапазонных шкал Д.Н. Цыганова. Растения Hypericum L. с установленным широким спектром активных веществ и различной фармакотерапевтической активностью являются перспективными источниками сырья для получения противомикробных, противовоспалительных, вяжущих, антидепрессивных, антиоксидантных и антиканцерогенных средств. Выделенные жизненные формы: вегетативно-подвижная партикулирующая у полянно-опушечного H. maculatum, стрежнекорневые у лугового H. perforatum, опушечно-степного H. hirsutum и зафиксированного нами в Чувашии впервые лугово-степного H. elegans, согласуются с их эколого-ценотической приуроченностью. Наблюдается разнообразие вариантов стержнекорневой биоморфы с сочетанием длиннокорневищной и корнеотпрысковой структурных организаций. Морфологическая структурная поливариантность растений расширяет адаптационные возможности ценопопуляций к условиям обитания и свидетельствует об эволюционной пластичности рода Hypericum L. Стеновалентность видов по некоторым климатическим и экологическим факторам (кальцефилия, солевой режим и постоянство увлажнения почв) ограничивает фитоценотические позиции H. elegans, H. hirsutum, и диапазон распространения их ценопопуляций на территории Чувашии. Характерно групповое неравномерное распределение особей преимущественно в разнотравно-злаковых фитоценозах с невысоким обилием и плотностью ценопопуляций, исключая H. maculatum. Ценопопуляции всех видов имеют вариант онтогенетического спектра с абсолютным максимумом на генеративной фракции, который характеризует модальный путь онтогенеза Hypericum L., обусловленный основным семенным путем возобновления ценопопуляций при наличии дополнительных путей вегетативного размножения. Ценопопуляции видов являлись зрелыми и неустойчивыми в ряде лет. Необходимо соблюдать периодичность при заготовке растительного сырья для фармакологического использования, чтобы обеспечить реализацию процессов самоподдержания природных ценопопуляций, устойчивый оборот поколений и сохранить природные ресурсы растений рода Hypericum L. на территории Чувашии.

Актуальность. Результаты современных фармакологических исследований травы зверобоя обусловливают целесообразность клинических испытаний эффективных и более безопасных препаратов на основе зверобоя и их использование в большом терапевтическом диапазоне. Поэтому важна оценка характера самоподдержания ценопопуляций лекарственного растения зверобоя в Чувашии.

Цель исследования. Изучить биоморфологические, эколого-ценотические и популяционно-онтогенетические особенности природных ценопопуляций лекарственных растений рода *Hypericum* L., определяющие особенно-

сти самоподдержания, характер распространения их ценопопуляций и природно-ресурсный потенциал зверобоя на территории Чувашии.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являются четыре вида из рода *Hypericum* L. (зверобой): *H. perforatum* L., *H. maculatum* Crantz, *H. hirsutum* L. и *H. elegans* Steph. ex Willd. Полевые стационарные исследования проводились в 2000-2018 гг. на территории Чувашской Республики, расположенной в пределах Восточно-Европейской равнины на Приволжской возвышенности с холмисто-равнинным рельефом, где выделяются смешанно-лесная, широколиственно-лесная и лесостепная природные ландшафты [17].

Использовались *морфологические, фитоценотические, экологические, популяционно-онтогенетические и демографические методы.* Элементарной единицей изучения являлись ценопопуляции (ЦП) – совокупность особей в пределах одного фитоценоза с однородным видовым составом и структурой.

Биоморфу растений определяли по эколого-морфологической классификации жизненных форм И.Г. и Т.И. Серебряковых [27], дополненной Л.А. Жуковой с соавт., которая учитывает способность особей к партикуляции [24]. Географические элементы видов устанавливали по «принципу центра тяжести» [35], по приуроченности основной части их ареалов [1, 25, 26] к определенным широтным и долготным секторам; эколого-ценотические группы видов согласно системе, разработанной О.В. Смирновой и Л.Б. Заугольновой [15] – по приуроченности их ЦП к определенным биотопам на территории республики; обилие ЦП – по их проективному покрытию в системе градаций покрытия Л.Г. Раменского [33].

Экологические особенности видов оценивали по диапазонным многофакторным климатическим и экологическим шкалам Д.Н. Цыганова [32], которые базируются на наших геоботанических описаниях (37) и отражают степень выраженности этих факторов. По предложенной Л.А. Жуковой методике расчета [34] с использованием диапазонных шкал Д.Н. Цыганова определяли количественные показатели потенциальных экологических валентностей видов. Стеновалентность (СВ) вида, как мера узкой приспособленности ЦП вида к изменению одного фактора, характеризуется показателем, не превышающим 0,33; эвривалентность (ЭВ), т.е. способность произрастания ЦП в местообитаниях с чрезвычайно изменчивыми условиями по одному фактору, отражается показателем от 0,67 и более.

Отнесение особей модельных видов к тому или иному онтогенетическому (возрастному) состоянию, согласно концепции дискретного описания онтогенеза [28], производилось на основании качественных морфологических признаков по описанным диагнозам онтогенеза видов [3, 18, 19, 22]. Счетной единицей у *H. maculatum* является парциальный побег, у остальных видов зверобоя – особь или парциальный куст. Изучено 20 ценопопуляций видов в типичных фитоценозах путем выделения онтогенетических групп и без подразделения генеративной фракции на группы. Онтогенетическая структура ЦП изучалась по выборочной совокупности путем подсчета особей разных возрастных состояний на трансектах с 10 учетными площадками размером 1 м^2. Вычислялись демографические показатели [9]: плотность и интегральный показатель индекс восстановления – I_B. Определение типов ценопопуляций проводилось по классификации Л.А. Жуковой [8].

Результаты исследования и их обсуждение. Виды зверобоя *Hypericum perforatum L.* и *H. maculatum* Crantz, имеющие сходный химический состав,

являются фармакопейными лекарственными растениями и зверобоя трава (*Hyperici herba*) обоих видов разрешена к применению в медицинской практике [4, 5, 11]. Виды *H. hirsutum* L. и *H. elegans* Steph. ex Willd. обладают похожими свойствами, но изучены недостаточно. В траве зверобоя выделено значительное количество биологически активных соединений, в том числе пигменты антраценпроизводные (гиперицин) и флавоноиды (гиперозоид, кверцетин, рутин), флороглюцин гиперфорин, характерные для растений рода *Hypericum* L., и другие действующие вещества с различной фармакотерапевтической активностью [2, 11, 13, 19, 23, 30]. Препараты из зверобоя широко используются как в народной медицине для лечения «девяносто девяти болезней», так и в клинической практике при комплексной терапии различных заболеваний в качестве антибактериальных, антивирусных, противовоспалительных, вяжущих и антидепрессивных средств. Растение зверобоя также является перспективным источником сырья для получения антиоксидантных, антиканцерогенных, иммунотропных и адаптогенных средств [6, 10, 14, 16, 19, 25, 26, 29, 31, 37–40].

Биоморфология. Виды семейства *Hypericaceae* Juss. – многолетние поликарпические травянистые растения с безрозеточными моноциклическими ортотропными симподиально нарастающими побегами около 80 см, супротивными сидячими продолговатыми цельнокрайними листьями, со светлыми просвечивающимися и черными точечными эндогенными железками; двойной околоцветник пятичленный, венчик свободнолепестный золотисто-желтый; плод – трехгнездная коробочка с многочисленными мелкими семенами; подземная часть растений одревесневающая, с почками возобновления. Жизненные формы по структурной организации у видов различаются.

Основные морфологические отличия для идентификации видов [12, 20, 21]:

H. perforatum: растение голое, стебель с 2 продольными ребрами; листья густо усеяны светлыми просвечивающимися точечными железками с примесью черных железок; соцветие широкометельчатое, почти щитковидное; чашелистики цельнокрайние. Название вида «продырявленный» получил из-за видимых невооруженным глазом, просвечивающихся на свету точечных железок с эфирными маслами.

H. maculatum: растение голое, стебель с четырьмя продольными ребрами; лепестки с нижней стороны с черными железками в виде точек и черточек; просвечивающиеся на свету точеные железки встречаются редко; соцветие – узкая продолговато-пирамидальная метелка; чашелистики цельнокрайние.

H. elegans: растение голое, стебель с двумя продольными ребрами; листья узкие продолговато-ланцетные, с загнутыми вниз краями; соцветие щитковидно-метельчатое; чашелистики тонкозубчатые с черными железками на концах.

H. hirsutum: все растение густо опушено мягкими курчавыми волосками; соцветие – продолговатая рыхлая метелка; чашелистики тонкозубчатые с черными железками на концах.

При идентификации видов учитывают характер распространения их популяций на территории Чувашии, обусловленные отличиями в экологических предпочтениях.

Согласно Общей фармакопейной статье.1.5.1.0003.15 Листья [4] и в соответствии с ботанической терминологией [7,36], железки травы зверобоя представлены эндогенными секреторными вместилищами, или межклетника-

ми. Эти схизогенные или схизо-лизогенные полости находятся в толще тканей, в паренхиме под эпидермисом и служат для накопления и хранения вторичных продуктов метаболизма, выключенных из обмена веществ, в частности эфирных масел, дубильных и смолистых веществ. Секреторные вместилища двух типов: бесцветные просвечивающие округлые или вытянутые вместилища с маслянистым содержимым и округлые вместилища с темным пигментированным содержимым. Особенности секреторных структур у видов зверобоя связаны с количеством образующихся в растениях эфирных масел. Наличие тканей внутренней секреции (вместилищ выделений) является характерным диагностическим признаком для растений зверобоев и используется при определении подлинности растительного сырья [11, 31].

Эколого-фитоценотические особенности. Ценопопуляции (ЦП) *Hypericum perforatum* L. (зверобой продырявленный) и *H. maculatum* Crantz (зверобой пятнистый) изучены в следующих ландшафтах Чувашии: в Приволжском возвышенно-равнинном дубравно-лесном со светло-серыми лесными почвами, Присурском равнинном полесском с дерново-подзолистыми почвами и Кубня-Карлинском возвышенно-равнинном остепненном с черноземами [17]; ЦП *H. hirsutum* L. (зверобой волосистый) – в двух последних ландшафтах. ЦП *H. elegans* Steph. ex Willd. (зверобой изящный), не зафиксированные до нас на территории Чувашии, были впервые выявлены нами (рис. 1) на склонах долины ручья Суринский Яльчикского района в последнем ландшафте [18].

Рис. 1. *Hypericum elegans* Steph. ex Willd. (зверобой изящный) в луговой степи (оригинальное фото)

По преимущественной долготной приуроченности ареалов виды рода *Hypericum* L. отнесены нами: *H. maculatum* – к европейской, *H. perforatum* и *H. hirsutum* – к евроазиатской, *H. elegans* – к среднеевропейско-сибирской долготной группам (табл. 1).

Спектр широтно-зонального распределения ЦП видов зверобоя: бореально-неморальных *H. maculatum* и *H. perforatum*, неморально-лесостепного

H. hirsutum и лесостепного-степного *H. elegans*, коррелирует с установленным характером эколого-ценотического распределения ЦП видов на территории Чувашии (таблица). Выявлена приуроченность ценопопуляций *H. perforatum* к суходольным лугам, опушечно-полянного *H. perforatum* – к лугам с мезофильными условиями в различных биотопах. ЦП опушечного *H. hirsutum* встречаются в широком диапазоне условий от сухостепной до влажнолесолуговой, ЦП *H. elegans* строго приурочены к лугово-степным склонам. ЦП *H. hirsutum* и *H. elegans* зафиксированы в биотопах с карбонатными подстилающими породами, что позволяет отнести их к факультативным кальцефитам. Это определяет редкую встречаемость ЦП двух видов на территории республики, преимущественно в степной южной части, а также произрастание *H. hirsutum* в северо-восточной части с выходами на поверхность верхнепермских доломито-известняковых пород и в Присурье, где элювий известняковых меловых пород принимает широкое участие в почвообразовании.

Сводные характеристики изученных видов рода *Hypericum* L.

Название вида	Географические элементы: долготный / широтный	Эколого-ценотическая группа	Экологическая группа по режиму увлажнения	Экологическая биоморфа
Hypericum perforatum L. (зверобой продырявленный)	евроазиатский/ бореально-неморальный	суходольно-луговая	ксеромезофит	стержнекорневая, длиннокорневищно-стержнекорневая
H. maculatum Crantz (зверобой пятнистый)	европейский/ бореально-неморальный	пойменно-луговая	мезофит	длиннокорневищно-корнеотпрысковая
H. hirsutum L. (зверобой волосистый)	евроазиатский/ неморально-лесостепной	опушечно-степная, кальцефит	ксеромезофит	стержнекорневая
H. elegans Steph. ex Willd. (зверобой изящный)	среднеевропейско-сибирский/ лесостепной-степной	лугово-степная, кальцефит	ксеромезофит	стержнекорневая

Произрастание видов зверобоя в определенных эколого-ценотических условиях обусловливает выявленный нами характер их жизненных форм. У луговых *H. perforatum* и *H. hirsutum,* лугово-степного *H. elegans* выделены моноцентрическая стержнекорневая многоглаво-каудексовая и длиннокорневищно-стержнекорневая (с плагиотропными корневищами до 6 см) непартикулирующие биоморфы. Самоподдержание ЦП данных видов обеспечивается семенным размножением. По данным литературы [3], у *H. perforatum* обнаружена и стержнекорневая-корнеотпрысковая жизненная форма. Полянно-опушечный *H. maculatum* имеет явнополицентрическую длиннокорневищно-корнеотпрысковую партикулирующую биоморфу, что обеспечивает устойчивое вегетативное размножение и вегетативную подвижность вида, а также формирование клональной колонии, которая позволяет удерживать занятое пространство.

Широтное распределение ЦП зверобоев отражается в показателях их климатических шкал: термоклиматической (Tm) и омброклиматической (Om) с типами режимов аридности-гумидности (рис. 2). Стеновалентность *H. Maculatum* по обеим климатическим шкалам (Tm 5-9 – бореально-неморальный тип

режима, СВ 0,29; Om 7-9- субгумидность климата, СВ 0,20) объясняет нечастую встречаемость ЦП данного вида в южной части республики. Стеновалентность субаридного *H. elegans* (Om 5-9, СВ 0,33) согласуется с луговостепной эколого-ценотической группой вида, стеновалентность *H. hirsutum* (Tm 6-10, СВ 0,29) с неморальным типом режима – со спорадической встречаемостью ЦП в пределах ареала вида.

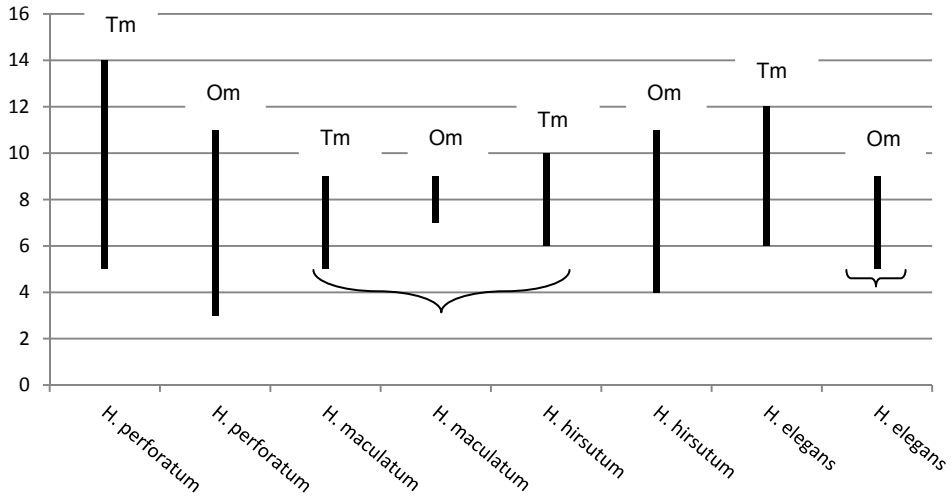

Рис. 2. Характеристика видов рода *Hypericum* L.
по потенциальным диапазонным климатическим шкалам Д.Н. Цыганова
Обозначения климатических шкал: Tm – термоклиматическая шкала, Om – омброклиматическая шкала аридности-гумидности.
Скобкой выделены диапазоны шкал *H. maculatum, H. hirsutum* и *H. elegans,* определяющие стеновалентность видов по соответствующим факторам.

Анализ экологических характеристик по потенциальным диапазонным шкалам Д.Н. Цыганова по 5 эдафическим факторам и условиям освещенности (рис. 3), а также количественных параметров потенциальной экологической валентности показал, что в целом у изученных видов преобладает (55%) мезовалентная фракция (МВ 0,39–0,67) с небольшой долей (20%) эвривалентных видов (ЭВ 0,82–0,85). Это свидетельствует об усредненных экологических предпочтениях видов. Все виды светолюбивы (Lc 1-6(7)) и ЦП некоторых видов могут сохраняться на начальных стадиях сукцессионной трансформации открытых пространств, в производных мелколиственных лесах (березняках).

H. maculatum является мезофитом, стеновалентен по фактору увлажнения (Hd 11-15; СВ 0,22), что ограничивает диапазон встречаемости ЦП вида в биотопах (полянно-опушечный вид). Остальные три вида – ксеромезофиты. Стеновалентность *H. elegans* по факторам увлажнения (Hd 6-12; СВ 0,30) и переменности увлажнения почв (fH 7-9; СВ 0,27) согласуется с приуроченностью ЦП к средним частям лугово-степных склонов с близким залеганием грунтовых вод из-за подхода верховодок и неустойчивым увлажнением (от умеренно до сильно переменного) вследствие флуктуации погодных условий. ЦП *H. perforatum* встречаются в условиях постоянства увлажнения (от слабо до умеренно переменного) вследствие стеновалентности (fH 5-7; СВ 0,27).

По требовательности видов к условиям солевого режима почв и богатства почв азотом *H. maculatum* и *H. perforatum* олиго-эутрофы (Tr 1-8(9)) и анитрофильно-нитрофильные виды (Nt 1-5(9)). Их ЦП встречаются в широком диапазоне от бедных до богатых достаточно обеспеченных азотом почв. ЦП двух других мезоэутрофных лугово-степных видов более требовательны к богатству почв (Nt 5-9(10)), *H. hirsutum* стеновалентен по данному фактору (Tr 5-9; СВ 0,26). Экологические требования к кислотности почв коррелируют с условиями местообитания видов. Слабая кислотность почв (Rc 1-7) характерна для полянно-опушечных биотопов мезоацидофила *H. maculatum,* нейтральность почв (Rc 1-11) – для суходольных лугов нейтрофила *H. perforatum,* нейтральность и щелочность почв (Rc 7-13) – для местообитаний кальцефильных алкалифильных видов *H. hirsutum, H. elegans* и луговых степей у последнего вида.

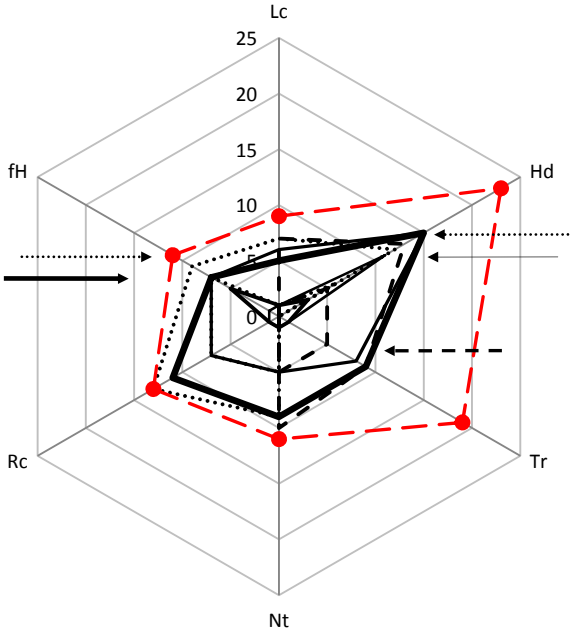

Рис. 3. Экологическая характеристика видов рода *Hypericum* L.
по потенциальным диапазонным шкалам Д.Н. Цыганова

Обозначения экологических шкал: Lc – шкала освещенности–затенения. Почвенные шкалы: Hd – увлажнения; Tr – солевого режима; Nt – богатства азотом; Rc – кислотности; fH – переменности увлажнения.

Обозначения диапазонов экологических шкал:

- *Hypericum perforatum* L.
- *Hypericum maculatum* Crantz
- *Hypericum hirsutum* L.
- *Hypericum elegans* Steph. ex Willd.
- границы экологических шкал.

Данные по соответствующим шкалам для видов *H. hirsutum* (Rc, fH) и *H. elegans* (Tr) отсутствуют. Наличие стеновалентности видов рода *Hypericum* L. по экологическим факторам указано стрелками, обозначенными соответственно диапазонам экологических шкал.

Виды рода *Hypericum* L. являются конкурентоспособными растениями и их ЦП встречаются при высокой сомкнутости травостоя (проективное покрытие до 80%) в преимущественно злаково-разнотравных фитоценозах. Пространственное распределение особей групповое неравномерное, что определяется особенностями семенного и вегетативного размножения у разных видов в условиях гетерогенности среды. Выявленный спектр обилия ЦП видов по проективному покрытию: *H. maculatum* – обильное количество (2,5–8%%), *H. Perforatum* – умеренное обилие (0,3–2,5%%), *H. hirsutum* – малое обилие (0,1–0,2%%) и *H. elegans* – единично. Плотность ЦП видов (число особей на 1 м^2) невысокая, колебалась от 2 особей у *H. elegans* до 46 парциальных побегов у *H. maculatum.* По данным литературы [6], урожайность ЦП *H. perforatum* в природных сообществах колеблется от 0,1 до 15 ц/га. Отсутствие фонового обилия зверобоя говорит о необходимости соблюдения периодичности при заготовке растительного сырья для фармакотерапевтического использования.

Популяционно-онтогенетические особенности. У всех изученных видов зверобоя (рис. 4) онтогенетические спектры имеют абсолютный максимум на генеративной фракции (g). Доля прегенеративной фракции в ЦП невысока: от 11,2% у *H. perforatum* до 36,1% у *H. maculatum*. Это, по-видимому, объясняется биологическими свойствами видов, обеспечивающими устойчивость их ценопопуляций путем семенного возобновления. Самоподдержание ЦП длиннокорневищного *H. maculatum* обеспечивается дополнительным вегетативным размножением, в том числе путем образования корневых отпрысков.

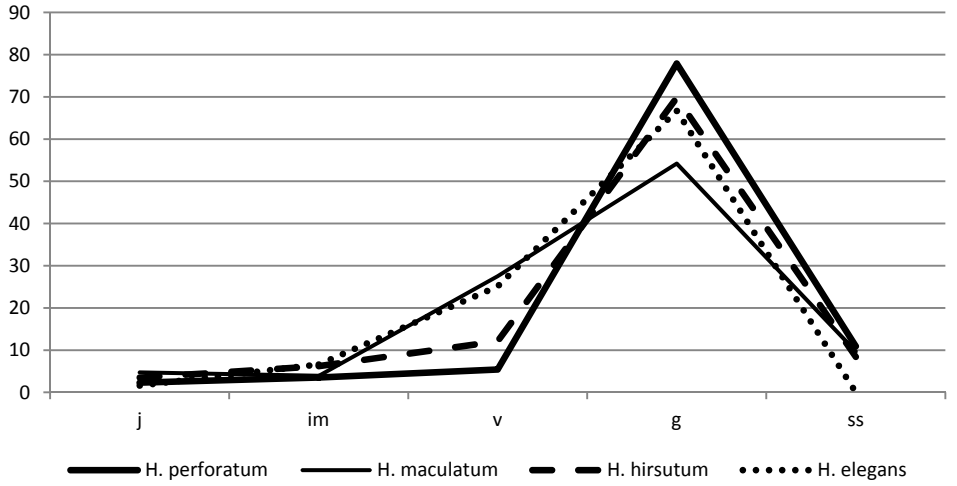

Рис. 4. Базовые онтогенетические спектры природных ценопопуляций видов рода *Hypericum* L., %:

Обозначения онтогенетических групп: **j** – ювенильная; **im** – имматурная; **v** – виргинильная; **g** – генеративная; **ss** – субсенильная.

Обозначения онтогенетических спектров соответствуют обозначениям диапазонов экологических шкал.

Ценопопуляции четырех видов зверобоя являлись зрелыми и неустойчивыми в ряде лет, так как значения их индексов восстановления ниже 1,0. Это отражает момент развития ЦП на определенных этапах популяционного по-

тока («популяционных волн») больших волн возобновления [28], который идет с задержкой темпов цикла воспроизведения вследствие повсеместной заготовки травы лекарственных растений в лечебных целях, о чем также свидетельствуют низкие показатели прегенеративных фракций.

Выводы. Виды зверобоя *Hypericum perforatum* L. и *H. maculatum* Crantz, у которых установлен широкий спектр активных веществ с различной фармакотерапевтической активностью, являются перспективными источниками сырья для получения противомикробных, противовоспалительных, вяжущих, антидепрессивных, антиоксидантных и антиканцерогенных средств.

Выделенные жизненные формы видов рода *Hypericum* L. согласуются с их эколого-ценотической приуроченностью: вегетативно-подвижная полицентрическая длиннокорневищно-корнеотпрысковая партикулирующая биоморфа у полянно-опушечного *H. maculatum,* стрежнекорневые биоморфы у лугового *H. perforatum,* опушечно-степного *H. hirsutum* и лугово-степного *H. elegans,* зафиксированного нами в Чувашии впервые. У видов зверобоя наблюдается разнообразие вариантов стержнекорневой жизненной формы с сочетанием длиннокорневищной и корнеотпрысковой структурной организации. Морфологическая поливариантность расширяет адаптационные возможности ценопопуляций к условиям обитания, обеспечивает их самоподдержание сочетанием семенного и вегетативного способов размножения. Формирование клональной колонии у *H. maculatum* позволяет удерживать занятое пространство. В целом структурная поливариантность растений свидетельствует об эволюционной пластичности видов рода *Hypericum* L.

Стеновалентность видов по некоторым климатическим и экологическим факторам ограничивает фитоценотические позиции и диапазон распространения их ЦП на территории Чувашии. ЦП *H. perforatum* четко приурочены к суходольным лугам с условиями постоянства увлажнения. ЦП *H. maculatum* встречаются в полянно-опушечном местообитании с влажнолесолуговым режимом увлажнения и реже наблюдаются в южной части республики. Кальцефилия и требовательность к условиям солевого режима почв *H. hirsutum* обусловливают редкую встречаемость ЦП в республике. ЦП степного *H. elegans,* произрастающие на территории Чувашии на границе ареала, приурочены к луговым степям на определенных экспозициях склонов с карбонатными субстратами (кальцефилия) и подходами верховодок, неустойчивых из-за флуктуации погодных условий.

Для конкурентоспособных видов рода *Hypericum* L. характерно групповое неравномерное распределение особей преимущественно в разнотравно-злаковых фитоценозах с невысоким обилием и плотностью ЦП, исключая длиннокорневищно-корнеотпрысковый *H. maculatum,* самоподдержание ЦП которых обеспечивается вегетативным воспроизведением.

ЦП всех изученных видов зверобоя имеют вариант онтогенетического спектра с абсолютным максимумом на генеративной фракции, который, по-видимому, характеризует модальный путь онтогенеза видов рода *Hypericum* L. и обусловлен биологическими свойствами видов с основным семенным путем возобновления ЦП при наличии дополнительных путей вегетативного размножения. Ценопопуляции видов являлись зрелыми и неустойчивыми в ряде лет, возможно, вследствие ослабления семенной продуктивности при повсеместном сборе населением травы популярных лекарственных растений. Необходимо соблюдать периодичность при заготовке растительного сырья

для фармакологического использования, чтобы обеспечить реализацию процессов самоподдержания природных ценопопуляций, устойчивый оборот поколений и сохранить природные ресурсы растений рода *Hypericum* L. на территории Чувашии.

Литература

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / Т.*Н. Акатьева и др.*; под ред. П.С. Чикова. М.: ГУГК, 1983. 340 с.

2. 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.

3. *Гонтарь Э.М., Годин В.Н.* Онтогенез зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) // Онтогенетический атлас лекарственных растений. Йошкар-Ола: Изд-во МарГУ, 2002. Т. 3. С. 206–213.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т. 13-е изд. М.: ФЭМБ, 2015. Т. 2. 1292 с.

5. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. 14-е изд. М., 2018. Т. 4. С.5188-7016 [Электронный ресурс]. URL: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (дата обращения: 01.08.2019).

6. *Губанов И.А., Крылова И.А., Тихонова В.Л.* Дикорастущие полезные растения СССР. М.: Мысль, 1976. 360 с.

7. *Еленевский А.Г., Соловьева М.П., Тихомиров В.Н.* Ботаника высших, или наземных, растений. М.: Академия, 2000. 432 с.

8. *Жукова Л.А.* Изменение возрастного состава популяций луговика дернистого на окских лугах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1967. 19 с.

9. *Жукова Л.А.* Популяционная жизнь растений. Йошкар-Ола: Ланар, 1995. 224 с.

10. *Кирилюк Ж.И.* Экспериментальное обоснование применения препаратов зверобоя и каланхое при лечении инфицированных ран // Вестник хирургии. 1978. № 4. С.126-130.

11. 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.

12. *Маевский П.Ф.* Флора средней полосы европейской части России. 10-е изд., перераб. М.: Т-во научных изданий КМК, 2006. 600 с.

13. *Макарова М.Н., Макаров В.Г.* Молекулярная биология флавоноидов: (химия, биохимия, фармакология): руководство для врачей. СПб.: Лема, 2010. 428 с.

14. *Махлаюк В.П.* Лекарственные растения в народной медицине. М.: Нива России, 1992. 477 с.

15. Методика оценки и анализа биоразнообразия растительного покрова заповедников / *Л.Г. Ханина, Л.Б. Заугольнова, В.Э. Смирнов, Е.М. Глухова* // Оценка и сохранение биоразнообразия лесного покрова в заповедниках Европейской России. М.: Научный мир, 2000. С. 30–45.

16. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов / *Г.А. Белицкий, К.И. Кирсанов, Е.А. Лесовская, М.Г. Якубовская* // Успехи молекулярной онкологии. 2014. Т. 1, № 1. С. 56–58.

17. *Миронов А.В., Ступишин А.В.* Сельскохозяйственные ландшафты лесостепи Приволжской возвышенности. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1983. 150 с.

18. *Налимова Н.В.* Оценка биоразнообразия растительного покрова и состояния ландшафтов Чувашской Республики. М.: ТиРу, 2014. 376 с.

19. *Налимова Н.В., Ефейкина Н.Б.* Содержание биологически активных веществ в *Hypericum perforatum* L. и фармакотерапевтическое действие препаратов на его основе (обзор) // Acta medica Eurasica. 2019. № 3. С. 24–36.

20. Определитель сосудистых растений Тамбовской области / *А.П. Сухоруков, С.А. Баландин, В.А. Агафонов, Ю.А. Алексеев и др*. Тула: Гриф и К, 2010. 350 с.

21. Определитель сосудистых растений центра европейской России 2-е изд., доп. и перераб. / *И.А. Губанов, К.В. Киселева, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров*. М.: Аргус, 1995. 560 с.

22. *Подгаевская Е.Н.* Онтогенез зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Crantz) // Онтогенетический атлас лекарственных растений. Йошкар-Ола: Изд-во МарГУ, 2002. Т. 3. С. 214–217.

23. *Правдивцева О.Е., Куркин В.А.* Исследование химического состава надземной части *Hypericum perforatum* L. // Медицинский альманах. 2012. № 5(24). С. 204–206.

24. Программа и методические подходы к популяционному мониторингу растений / Л.А. Жукова, Л.Б. Заугольнова, В.Г. Мичурин и др. // Биол. науки. 1989. № 12. С.65-75.

25. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Ч.1. Семейства Lycopodiaceae-Ephedraceae, ч. 2. Дополнения к 1-7 т / Отв. ред. А.Л. Буданцев. СПб.: Мир и семья-95, 1996. 571 с.

26. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Paeoniaceae-Thymelaeaceae / отв. ред. П.Д. Соколов. Л.: Наука, 1986. 336 с.

27. *Серебрякова Т.И.* Учение о жизненных формах растений на современном этапе // Итоги науки и техники. Сер. Ботаника. М.: ВИНИТИ, 1972. Т. 1. С. 84–169.

28. *Уранов А.А.* Возрастной спектр фитоценопопуляций как функция времени и энергетических волновых процессов // Биологические науки. 1975. № 2. С. 7–34.

29. *Ушкалова А.В., Илларионова Т.С.* Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения // Фарматека. 2007. № 20. С. 10–14.

30. *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.

31. Фармакогнозия / *Е.В. Жохова, М.Ю. Гончаров, М.Н. Повыдыш, С.В. Деренчук и др.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 544 с.

32. *Цыганов Д.Н.* Фитоиндикация экологических режимов в подзоне хвойно-широколиственных лесов. М.: Наука, 1983. 197 с.

33. Экологическая оценка кормовых угодий по растительному покрову / *Л.Г. Раменский, И.А. Цаценкин, О.Н. Чижиков, Н.А. Антипин*. М.: Сельхозгиз, 1956. 472 с.

34. Экологические шкалы и методы анализа экологического разнообразия: монография / *Л.А. Жукова, Ю.А. Дорогова, Н.В. Турмухаметова и др.*; под ред. Л.А. Жуковой. Йошкар-Ола: Изд-во МарГУ, 2010. 368 с.

35. *Юрцев Б.А., Камелин Р.В.* Основные понятия и термины флористики. Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1991. 80 с.

36. *Яковлев Г.П., Челомбитько В.А.* Выделительные (секреторные) ткани // Ботаника / под ред. Р.В. Камелина. 2-е изд., испр. СПб.: СпецЛит; Изд-во СПФХА, 2003. С. 94–100.

37. *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.

38. *Middieton E.Jr.* Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Adv. Exp. Med. Biol*., 1998, vol. 439. pp. 175–182.

39. *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.

40. *Parvez M.K., Tabish Rehman M., Alam P. et al.* Plant-derived antiviral drugs as novel hepatitis B virus inhibitors: Cell culture and molecular docking study. *Saudi Pharm J*., 2019, vol. 27(3), pp. 389–400. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.12.008.

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

Natalia V. NALIMOVA

FEATURES OF SELF-MAINTAINING THE COENOPOPULATIONS OF MEDICINAL PLANTS OF THE GENUS *HYPERICUM L.* IN CHUVASHIA

Key words: *medicinal plants Hypericum perforatum, H. maculatum, H. hirsutum, H. elegans, self-maintenance of natural coenopopulations, life forms, ecological and phytocenotic positions, ontogenetic spectrum, distribution in Chuvashia.*

The purpose of this work is to study the features of self-maintening natural coenopopulations in four model species of medicinal plants of the genus Hypericum L. by establishing their biological-ecological and phytocenotic characteristics, population-ontogenetic structure in the nemoral forest and steppe landscapes of Chuvashia, which are located within the Volga upland. Standard morphological, population-ontogenetic, demographic, phytocenotic and ecological methods were used for the study. Recovery indices and quantitative indicators of potential environmental valences were calculated (according to L. A. Zhukova, 2010) using the range scales of D. N. Tsyganov. Hypericum L. plants with an established wide range of active substances and various pharmacotherapeutic activities are promising sources of raw materials for obtaining antimicrobial, anti-inflammatory, astringent, antidepressant, antioxidant and anti-carcinogenic agents. The selected life forms: vegetative-mobile particulating in grassy glade-marginal H. maculatum, spiky in meadow H.

perforatum, marginal-steppe H. hirsutum and meadow-steppe H. elegans recorded by us in Chuvashia for the first time, are consistent with their ecological-coenotic affinity. There is a variety of variants of rod-root biomorphs with a combination of a long-root and root-sprout structural organizations. The morphological structural polyvariance of plants extends the adaptive capabilities of coenopopulations to the living conditions and testifies to the evolutionary plasticity of the genus Hypericum L. Stenovalence of species by some climatic and ecological factors (calcephilia, salt regime and constancy of soil moisture) limits the phytocenotic positions of H. elegans, H. hirsutum, and the distribution range of their coenopopulations in the territory of Chuvashia. A group uneven distribution of individuals is characteristic mainly in mixed herbs-grass phytocenoses with a low abundance and density of coenopopulations, excluding H. maculatum. Coenopopulations of all species have a variant of the ontogenetic spectrum with an absolute maximum on the generative fraction, which characterizes the modal pathway of Hypericum L. ontogenesis, due to the main seed pathway of coenopopulations renewal in the presence of additional pathways of vegetative reproduction. Coenopopulations of species were mature and unstable in a number of years. It is necessary to observe the frequency of procuring plant raw materials for pharmacological use in order to ensure implementation of the processes of natural cenopopulations self-maintaining, a stable turnover of generations and to preserve the natural resources of plants of the genus Hypericum L. in the territory of Chuvashia.

References

1. Akat'eva T.N. *Atlas arealov i resursov lekarstvennykh rastenii SSSR* [Atlas of areas and resources of medicinal plants of the USSR]. Moscow, GUGK Publ., 1983, 340 p.

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

3. Gontar' E.M., Godin V.N. *Ontogenez zveroboya prodyryavlennogo (Hypericum perforatum L.)* [Ontogenesis of Hypericum perforatum L.]. In: *Ontogeneticheskii atlas lekarstvennykh rastenii* [Ontogenetic atlas of medicinal plants.]. Yoshkar-Ola, Mari State University Publ., 2002, vol. 3, pp. 206–213.

4. *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii: Ministerstvo zdravookhraneniya RF: v 3 t. 13-e izd* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: Ministry of Health of the Russian Federation. 3 vols. 13th ed.]. Moscow, FEMB Publ., 2015, vol. 2, 1292 p.

5. *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii: Ministerstvo zdravookhraneniya 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 Date 2019, Aug. 1).

6. 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.

7. Elenevskii A.G., Solov'eva M.P., Tikhomirov V.N. *Botanika vysshikh, ili nazemnykh, rastenii* [Botany of higher, or land, plants]. Moscow, Akademiya Publ., 2000, 432 p.

8. Zhukova L.A. *Izmenenie vozrastnogo sostava populyatsii lugovika dernistogo na okskikh lugakh: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk* [The changing age structure of populations Deschampsia cespitosa at Oka meadows. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 1967, 19 p.

9. Zhukova L.A. *Populyatsionnaya zhizn' rastenii* [The population life of plants]. Yoshkar-Ola, Lanar Publ., 1995, 224 p.

10. Kirilyuk Zh.I. *Eksperimental'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.

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

12. Maevskii P.F. *Flora srednei polosy evropeiskoi chasti Rossii. 10-e izd., pererab* [Flora of the middle zone of the European part of Russia. 10th ed.]. Moscow, Partnership of Scientific Publications KMK Publ., 2006, 600 p.

13. 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.

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

15. Khanina L.G., Zaugol'nova L.B., Smirnov V.E., Glukhova E.M. *Metodika otsenki i analiza bioraznoobraziya rastitel'nogo pokrova zapovednikov* [Methodology for assessing and analyzing the

biodiversity of the vegetation cover of reserves]. In: *Otsenka i sokhranenie bioraznoobraziya lesnogo pokrova v zapovednikakh Evropeiskoi Rossii* [Assessment and conservation of forest cover biodiversity in the reserves of European Russia]. Moscow, Nauchnyi mir Publ., 2000, pp. 30–45.

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

17. Mironov A.V., Stupishin A.V. *Sel'skokhozyaistvennye landshafty lesostepi Privolzhskoi vozvyshennosti* [Agricultural landscapes of the forest-steppe of the Volga Upland]. Kazan, Kazan University Publ., 1983, 150 p.

18. Nalimova N.V. *Otsenka bioraznoobraziya rastitel'nogo pokrova i sostoyaniya landshaftov Chuvashskoi Respubliki* [Assessment of biodiversity of vegetation cover and the state of landscapes of the Chuvash Republic]. Moscow, TiRu Publ., 2014, 376 p.

19. Nalimova N.V., Yefeykina N.B. *Soderzhaniye biologicheski aktivnykh veshchestv v Hypericum perforatum L. i farmakoterapevticheskoye deystviye preparatov na yego osnove (obzor)* [The content of biologically active substances in Hypericum perforatum L. and the pharmacotherapeutic effect of drugs based on it (review)]. *Acta medica Eurasica*, 2019, no. 3, pp. 24–36.

20. Sukhorukov A.P., Balandin S.A., Agafonov V.A., Alekseev Yu.A. *Opredelitel' sosudistykh rastenii Tambovskoi oblasti* [The identification manual of vascular plants of the Tambov region]. Tula, Grif i K Publ., 2010, 350 p.

21. Gubanov I.A., Kiseleva K.V., Novikov B.C., Tikhomirov V.N. *Opredelitel' sosudistykh rastenii tsentra evropeiskoi Rossii. 2-e izd., dopoln. i pererab.* [The identification manual of vascular plants of the center of European Russia. 2nd ed., suppl. and revised]. Moscow, Argus Publ., 1995, 560 p.

22. Podgaevskaya E.N. *Ontogenez zveroboya pyatnistogo (Hypericum maculatum Crantz)* [Ontogenesis of Hypericum maculatum Crantz]. In: *Ontogeneticheskii atlas lekarstvennykh rastenii* [Ontogenetic Atlas of Medicinal Plants]. Yoshkar-Ola, Mari State University Publ., 2002, vol. 3, pp. 214–217.

23. 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*, 2012, no. 5(24), pp. 204–206.

24. Zhukova L.A., Zaugol'nova L.B., Michurin V.G. *Programma i metodicheskie podkhody k populyatsionnomu monitoringu rastenii* [Program and methodological approaches to population monitoring of plants]. *Biologicheskie nauki* [Biological sciences], 1989, no. 12, pp. 65–75.

25. Budantsev A.L. *Rastitel'nye resursy Rossii i sopredel'nykh gosudarstv: Ch.1. Semeistva Lycopodiaceae-Ephedraceae, ch. 2. Dopolneniya k 1-7 t.* [Plant resources of Russia and neighboring states: Part 1. Families of Lycopodiaceae-Ephedraceae, Part 2. Supplements to 1-7 vols.]. St. Petersburg, Mir i semya-95 Publ., 1996, 571 p.

26. 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.

27. Serebryakova T.I. *Uchenie o zhiznennykh formakh rastenii na sovremennom etape* [The doctrine of the life forms of plants at the present stage]. In: *Itogi nauki i tekhniki. Ser. Botan.* [Results of science and technology. Botany Series]. Moscow, VINITI Publ., 1972, vol. 1, pp. 84–169.

28. Uranov A.A. *Vozrastnoi spektr fitotsenopopulyatsii kak funktsiya vremeni i energeticheskikh volnovykh protsessov* [Age spectrum of phytocenopopulations as a function of time and energy wave processes]. *Biologicheskie nauki*, 1975, no. 2, pp. 7–34.

29. 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*, 2007, no. 20, pp. 10–14.

30. 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 Cand. DIss.]. Ufa, 2005, 21 p.

31. Zhokhova E.V., Goncharov M.Yu., Povydysh M.N. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 544 p.

32. Tsyganov D.N. *Fitoindikatsiya ekologicheskikh rezhimov v podzone khvoino-shirokolistvennykh lesov* [Phytoindication of ecological regimes in the subzone of coniferous-deciduous forests]. Moscow, Nauka Publ., 1983, 197 p.

33. Ramenskii L.G., Tsatsenkin I.A., Chizhikov O.N., Antipin N.A. *Ekologicheskaya otsenka kormovykh ugodii po rastitel'nomu pokrovu* [Ecological assessment of forage land by vegetation]. Moscow, Selkhozgiz Publ., 1956, 472 p.

34. Zhukova L.A., Dorogova Yu.A., Turmukhametova N.V., Polyanskaya T.A. *Ekologicheskie shkaly i metody analiza ekologicheskogo raznoobraziya* [Ecological scales and methods for analyzing ecological diversity]. Yoshkar-Ola, Mari State University Publ., 2010, 368 p.

35. Yurtsev B.A., Kamelin R.V. *Osnovnye ponyatiya i terminy floristiki* [Basic concepts and terms of floristry]. Perm, Perm University Publ., 1991, 80 p.

36. Yakovlev G.P., Chelombit'ko V.A. *Vydelitel'nye (sekretornye) tkani* [Excretory (secretory) tissue]. In: *Botanika 2-e izd., ispr.* [Botany. 2nd ed., rev.]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., SPFKhA Publ., 2003, pp. 94–100.

37. 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*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 496–505.

38. Middieton E.Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Adv. Exp. Med. Biol*., 1998, vol. 439. pp. 175–182.

39. 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.

40. Parvez M.K., Tabish Rehman M., Alam P. et al. Plant-derived antiviral drugs as novel hepatitis B virus inhibitors: Cell culture and molecular docking study. Saudi Pharm J., 2019, vol. 27(3), pp. 389–400. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.12.008.

NATALIA V. NALIMOVA – 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).

УДК 615.214.2:615.03
ББК 52.817.105

А.В. ГОЛЕНКОВ, Т.А. ИЛЕХМЕТОВА, К.В. ПАВЛОВА, А.Д. ПЕТРОВА

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: *антипсихотики (нейролептики), страны мира, Российская Федерация (Чувашия), пожилые люди, дети, подростки.*

В обзорной статье рассматриваются вопросы использования антипсихотических препаратов в США, некоторых странах Европы, Океании, Азии, Российской Федерации (Чувашии). В частности, анализируются в длительной динамике ассортимент препаратов (международное или торговое название), их распространенность в половозрастных и социальных группах, структура и объем продаж, выписка рецептов врачами общей и частной практики. Отмечается повсеместный рост назначения антипсихотических препаратов больным с психическими расстройствами и коморбидной соматоневрологической патологией. В настоящее время наблюдается преобладание атипичных антипсихотических препаратов (второго поколения), отрабатываются рекомендации по рациональному использованию типичных нейролептиков, инъекционных препаратов длительного действия, сочетанию антипсихотических препаратов между собой и с другими психотропными средствами (полипрагмазия) для эффективной и безопасной терапии.

Антипсихотические препараты (АПП), или нейролептики, были внедрены в психиатрическую практику около 70 лет тому назад в первую очередь для лечения больных с психозами (включая бред, галлюцинации, помрачение сознания, состояния возбуждения и др.) [2, 9, 10]. По мере их изучения расширялись список показаний и арсенал лекарственных средств. По химической (пространственной) структуре АПП могут быть разделены на шесть больших групп (фенотиазиновые и другие трициклические производные; бутирофеноны; тиоксантены; замещенные бензамиды; производные бензодиазепина или бензотиазепина; производные индола или диона), имеющих разные профили действия на рецепторы мозга (дофаминовые [D] антагонисты с селективным или преимущественным антагонизмом в отношении D_2-рецепторов; дофамино-серотониновые антагонисты; частичные агонисты дофамина; препараты с недофаминовым механизмом действия или потенциально мультирецепторные АПП) и антипсихотическую (потентную) активность (высокую, среднюю и низкую потентность с учетом хлорпромазинового эквивалента). В клинической практике принято выделять типичные АПП (нейролептики; антипсихотики I поколения) и атипичные АПП (антипсихотики II и III поколений), а также АПП пролонгированного действия (депо-препараты, первого и последующих поколений) [9]. На конец 2019 г. в регистре лекарственных средств России по фармакологической группе Нейролептики содержалась информация на 5457 препаратов, 176 торговых названий и 32 действующих вещества.

Согласно данным современной литературы, применение АПП очень различается в разных популяциях, что связано с особенностями организации системы здравоохранения в той или иной стране в целом и психиатрической помощи в частности. Определенную роль играют система подготовки врачей специалистов, национальный, гендерный и возрастной состав населения.

Анализ лекарственных средств, используемых для лечения с определенной патологией (классом болезней по МКБ-10), имеет научный интерес и большое практическое значение, помогает их рациональному назначению с целью повышения эффективности терапии. Все это укладывается в рамки фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, ставших новыми направлениями доказательной медицины [7]. В отечественной литературе не так много публикаций на обозначенную тему, что делает ее актуальной и своевременной.

Цель настоящего обзора – изучение особенностей использования АПП в различных странах мира.

Распространенность применения АПП в разных странах мира

США. АПП в Америке стали широко применяться с 50-х годов прошлого века (1953 г. – хлорпромазин,1958 г. – галоперидол, трифлуоперазин, тиопроперази́н). По данным Национального аудита рецептов, в 1976 г. в различных аптеках был выдан 21 млн рецептов на АПП, в 1985 г. – 19 млн. Три ведущих АПП – тиоридазин, галоперидол и хлорпромазин – составляли от 66% до 69% назначений АПП и наряду с трифлуоперазином, тиоктиксеном и флуфеназином составляли более 90% назначений в течение этих 10 лет. На тиоридазин приходилась треть всех назначений АПП, доля хлорпромазина сократилась, а доля галоперидола – увеличилась (особенно в частной медицинской практике для пациентов в возрасте 60 лет и старше). Доля женщин, получающих АПП, уменьшилась, а количество больных с впервые установленным диагнозом психического расстройства (ПР), принимающих эти препараты, возросло, особенно в качестве монотерапии [56].

В конце 80-х – начале 90-х гг. прошлого века в психиатрическую практику был внедрен первый атипичный АПП – клозапин, а чуть позднее – рисперидон. С 1996 по 2003 г. назначение больным атипичных АПП и комбинаций других психотропных средств с АПП увеличилось на 195% и 149%, а типичных АПП – сократилось на 71%. На долю атипичных АПП приходилось 61,2%, типичных АПП – 37,3% и в комбинации с другими психотропными средствами – 38,3%; чаще АПП применялись у пациентов в возрасте от 18 до 40 лет, получающих лечение по страховке и с диагнозами из группы аффективных расстройств [45]. В 2000–2004 гг. в отделениях неотложной помощи на долю типичных АПП приходилось 38%, атипичных АПП – 55%, в комбинации с другими средствами – 8%; число посещений, соответственно, возросло в 1,5, 3,5 и восемь раз [46].

После 2010 г. в США использовались 20 АПП – 10 типичных и 10 атипичных, в том числе несколько АПП пролонгированного действия (галоперидол-деканоат, флуфеназин-деканоат, рисперидон-конста). Среди типичных АПП наиболее часто использовался галоперидол, среди атипичных АПП – кветиапин (квентиакс). Высокопотентные (преимущественно с антипсихотическим действием) препараты (галоперидол, флуфеназин и др.) использовались чаще, чем низкопотентные (тиоридазин, хлорпротиксен, хлорпромазин) [10].

Депо-нейролептики используются в США с 1963 г., когда флуфеназин-энантат впервые был одобрен для продажи. В штате Нью-Йорк 21,2% стационарных больных с ПР в первом квартале 1999 г. получали инъекционные АПП пролонгированного действия и 34,1% – в третьем квартале 2008 г. [23]. На основании прогноза 2003 г. использование рисперидона-конста может привести к улучшению результатов лечения психически больных (шизофре-

нией) и снижению общих затрат на здравоохранение по сравнению с аналогичными показателями при пероральном приеме рисперидона, аланзапина, кветиапина, зипразидона, арипипразола и галоперидола [26]. При этом доля полностью приверженных к приему АПП составляла 14,8%, частично приверженных – 20,7% и не соблюдающих лечение – 64,5%. Показатели согласия выполнять назначения врача зависели от этнических и социальных особенностей больных, пола, числа предыдущих госпитализаций. Лучшие показатели приверженности показали больные, находящиеся на амбулаторной помощи с использованием АПП пролонгированного действия [12].

С 1997 по 2007 г. расходы по рецептам АПП в амбулаторных условиях увеличились более чем в три раза (с 1,7 до 7,4 млрд долл.), среднегодовые расходы для лиц с одним или несколькими рецептами АПП увеличились почти в 1,5 раза (с 765 до 1905 долл.). При сравнении данных за 1997 и 2007 гг. общее количество покупок АПП увеличилось с 17,4 до 32,4 млн, расход средств увеличился с 96 до 228 долл. Доля населения, приобретающего АПП, увеличилась с 2,2 (0,8%) до 3,9 млн человек (1,3%). Среднегодовые расходы на приобретение АПП увеличились примерно на 138% (с 96 до 228 долл.). Хотя средний личный счет существенно не изменился, средние расходы увеличились с 75 до 203 долл. США (рост на 17%) [49].

Антипсихотики были одними из самых продаваемых из всех лекарств с прибылью 22 млрд долл. в глобальных продажах в 2008 г. К 2003 г. в США около 3,21 млн пациентов получили антипсихотики на сумму 2,82 млрд долл. Более 2/3 рецептов предназначались для более новых, более дорогих атипичных АПП, стоимость каждого из которых в среднем составляла 164 долл. в год, по сравнению с 40 долл. для типичных АПП. К 2008 г. объем продаж в США достиг 14,6 млрд долл., что является самым продаваемым лекарством в США по терапевтическому классу.

В 2009 г. около 29,4 млн человек среди населения США имели покупки, по крайней мере, одного назначенного психотерапевтом средства (27,3 млн для антидепрессантов и 5 млн для антипсихотиков). Средние расходы на одного человека с расходами на АПП были намного выше, чем на антидепрессанты (1924 долл. против 467 долл.). Доля потребителей АПП по полу не различалась [24].

В Азии. В психиатрии нейролептики эффективны в лечении широкого диапазона ПР – начиная от краткосрочной терапии острого психотического расстройства, возбуждения при делирии и деменции и заканчивая долгосрочной терапией хронических психозов. Атипичные АПП в значительной степени заменили в клинической практике относительно устаревшие препараты из групп фенотиазинов, тиоксантенов и бутирофенонов [55].

В Гонконге с 2004 по 2014 г. число назначений АПП увеличилось с 1,06% до 1,54% в общей популяции, с 0,10% до 0,23% – среди детей в возрасте от 3 до 17 лет и с 2,61% до 3,26% – среди пожилых пациентов (≥ 65 лет), имеющих диагноз «психоз» (54,1% – в 2004 г., 47,5% – в 2014), ПР, связанные с беременностью и родами – с 0,18% до 0,38%. Наблюдалось увеличение назначений АПП второго поколения больным с непсихотическими ПР [37]. Однако препаратами выбора в Азии при шизофрении являются АПП первого поколения в высоких дозах. Были проанализированы данные по 1439 пациентам в шести азиатских странах и территориях, включая Китай, Гонконг, Японию, Корею, Сингапур и Тайвань. Частота назначения АПП составляла 51,6%

в объединенной выборке с широкими межстрановыми вариациями. В 2014 г. общая распространенность применения АПП была самой высокой на Тайване (78,2 пользователя на 1000 человек). Учитывая ограниченные данные, подтверждающие их эффективность, серьезные побочные эффекты и высокую стоимость АПП первого поколения, данную группу препаратов следует использовать с осторожностью. Причины и результаты использования в этой группе населения заслуживают дальнейшего изучения [57]. АПП пролонгированного действия получали15,3% больных, чаще всего в Сингапуре, за которым следовали Тайвань, Япония и Китай. Депо-препараты также чаще назначались мужчинам (особенно на Тайване и в Японии) в связи с бредом – в Японии, агрессией, в более высоких суточных дозах с одновременным назначением корректоров, но реже с дезорганизованной речью (в Китае) и негативной симптоматикой (в Японии и Сингапуре). При многофакторном анализе значимыми сопутствующими факторами были установка на лечение, молодой возраст, большая длительность болезни, агрессия и отсутствие использования перорального атипичного АПП [48]. Причем рецепт с психотропными препаратами в 2016 г. у взрослых больных с шизофренией значительно варьировал в 15 странах Азии. Средняя доза АПП в аминазиновом эквиваленте составляла 424±376 мг / день; 31,3% и 80,8% больных получали АПП первого и второго поколения, соответственно, а 42,6% – имели антипсихотическую полипрагмазию [25]. Самый высокий показатель полипрагмазии отмечен во Вьетнаме (59,1%), а самый низкий – в Мьянме (22,0%). Средняя психотропная нагрузка у всех пациентов составила 2,01±1,64, причем самые высокие и самые низкие нагрузки отмечены в Японии (4,13±3,13) и Индонезии (1,16±0,68), соответственно [58].

Оценка международных тенденций назначения АПП с использованием стандартизированной методологии данных с 2005 по 2014 г. в 16 странах мира показала, что в течение этого периода общая распространенность применения АПП возросла в 10 из 16 исследуемых стран. В 2014 г. общая распространенность применения АПП была самой высокой на Тайване (78,2 на 1000 человек) и самой низкой в Колумбии (3,2 на 1000). У детей и подростков (0–19 лет) применение АПП варьировалось от 0,5/1000 (Литва) до 30,8/1000 (Тайвань). У взрослых (20–64 года) этот диапазон составлял от 2,8/1000 (Колумбия) до 78,9/1000 (застрахованное население США), а у пожилых людей (65+ лет) применение антипсихотиков варьировалось от 19,0/1000 (Колумбия) до 149,0/1000 (Тайвань). Применение атипичных АПП увеличилось во всех популяциях (диапазон атипичных/типичных АПП: от 0,7 (Тайвань) до 6,1 (Новая Зеландия, Австралия). Кветиапин, рисперидон и оланзапин назначались наиболее часто. Распространенность и характер использования АПП в странах заметно различались, хотя в большинстве популяций использование атипичных АПП со временем увеличивалось. Высокие показатели назначений АПП у пожилых и молодых людей в некоторых странах заслуживают дальнейшего изучения и систематического фармакоэпидемиологического мониторинга [29].

Исследование оценки тенденций использования клозапина в международном масштабе (2005–2014) из 17 стран мира показало, что в 2014 г. общая распространенность назначения клозапина была самой высокой в Финляндии (189,2/100 000 человек) и в Новой Зеландии (116,3/100 000), а самой низкой в японской когорте (0,6/100 000) и в частном сегменте США (14,0/100 000). С 2005 по 2014 г. потребление клозапина возросло почти во всех исследованных

странах (относительный рост – 7,8–197,2%). В большинстве стран употребление клозапина было самым высоким в возрастной группе 40–59 лет (от 0,6/100 000 (Япония) до 344,8/100 000 (Финляндия). Среди молодежи (10–19 лет) употребление клозапина было самым высоким в Финляндии (24,7/100 000) и среди застрахованных граждан США (15,5/100 000). Хотя потребление клозапина в большинстве исследованных стран за последние годы возросло, во многих популяциях этот препарат используется недостаточно, при этом характер использования клозапина в разных странах существенно различается [16].

В Скандинавии. Распространенность использования АПП возрастает и популяционные исследования показывают, что использование АПП при непсихотических ПР, таких как депрессия, тревожность, является обычным явлением. В Норвегии было обнаружено, что увеличение использования кветиапина совпадает с уменьшением средних доз и увеличением числа назначений при непсихотических ПР. Среди тех, кто употреблял АПП в Дании, наиболее распространенным психиатрическим диагнозом был «реакция на тяжелый стресс и расстройства адаптации» с последующим серьезным депрессивным эпизодом и органическими ПР. Было проведено многонациональное исследование употребления лекарственных препаратов по рецептам АПП, среди населения Дании, Норвегии и Швеции в течение 11 лет (с 2006 до 2016 г.). В результате исследования выявили 315 982 человек, которые приобрели один или несколько рецептов АПП в Скандинавии в 2006 г., что составляет 16,5 потребителя на 1000 жителей, в 2016 г. это число выросло до 375 354 человек (17,2 пользователя на 1000 жителей).

В 2016 г. общее число потребителей АПП составило 117 473 в Дании, 103 383 в Норвегии и 136 498 в Швеции, что на 18,4%, 26,9% и 0,9%, соответственно, больше, чем в 2006 г. Из скандинавских стран Дания имела самый высокий годовой показатель распространенности в 2016 г. с 20,6 пользователя на 1000 жителей, затем следовали Норвегия – 19,7 и Швеция – 13,9. Среди пациентов старше 75 лет обнаружили высокую распространенность и низкое среднее значение дозы галоперидола, рисперидона и кветиапина. Однако между исследуемыми странами были различия: потребление галоперидола увеличилось в Дании с 2006 по 2016 г. (с 4,5 до 8,2 пользователя/1000 жителей), но уменьшилось в Норвегии и Швеции за тот же период (с 6,2 и 11,2 до 4,4 и 7,1 пользователя/1000 жителей, соответственно). Среди людей моложе 20 лет наиболее часто применяемыми препаратами были кветиапин, рисперидон и арипипразол. Среди взрослых людей (20–64 лет) наиболее часто применяемыми препаратами были хлорпротиксен, оланзапин и кветиапин. В свою очередь, в пожилом возрасте (старше 64 лет) галоперидол, кветиапин и рисперидон были наиболее часто используемыми лекарственными средствами. Хлорпротиксен (АПП первого поколения) по-прежнему широко используется как в Дании, так и в Норвегии, но не в Швеции. Таким образом, обнаружили увеличение распространенности применения АПП в двух странах (Дания и Норвегия) из трех за последнее десятилетие [32].

Франция. В настоящее время продолжающиеся исследования показали увеличение назначений АПП за последние два десятилетия с переходом от нейролептиков первого поколения ко второму поколению. Тем не менее некоторые европейские исследователи, в том числе во Франции, обнаружили, что АПП первого поколения по-прежнему в значительной степени используются в популяции, в то время как в США процент назначений АПП второго поколения

среди молодежи в настоящее время очень низкий. Вторая проблема связана с социально-экономическим статусом пациентов. В очень немногих исследованиях изучалось влияние социально-экономического статуса или статуса проживания на показатели выписки нейролептиков. Для изучения этих двух вопросов провели описательный анализ лекарств, отпускаемых в течение одного года (1 июля 2013 г. – 30 июня 2014 г.), в исчерпывающем исследовании северо-западного региона Франции с населением 3 658 000 человек, включая 941 857 человек моложе 18 лет, чьи социально-экономические условия были известны.

В результате французские исследователи обнаружили, что доля пациентов с назначениями нейролептиков была почти в 10 раз выше в семьях с низким доходом в общей популяции. Одновременно выявили, что географическое распределение пользователей АПП не было однородным: больше в округах с самой низкой медицинской плотностью для детей в возрасте до 10 лет и в районах с низкими социально-экономическими ресурсами для подростков в возрасте 16-20 лет. Кроме того, обнаружили более высокий уровень назначения нейролептиков первого поколения, чем второго поколения (65% против 57%). Отношение АПП первого поколения к препаратам второго поколения уменьшалось с возрастом пациентов: 86% против 32% для субъектов в возрасте 0-4 лет и 63% против 61% для субъектов в возрасте 15-17 лет. Наиболее часто назначаемыми АПП были циамазин и рисперидон, третьим по величине назначенным препаратом был арипипразол [18].

Испания. С 1985 по 2000 г. использование АПП постепенно увеличивалось – с 1,51 суточной дозы на 1000 жителей в день в 1985 г. до 5,73 (2000). Если в 1985 г. наиболее распространенными АПП были типичные нейролептики – галоперидол, флуфеназин (модитен) и тиоридазин, то в 2000 г. – к галоперидолу добавились атипичные АПП, такие как рисперидон и оланзапин. Внедрение оланзапина в конце 1996 г. в психиатрическую практику сократило использование клозапина в два раза. Несмотря на рост использования АПП в Испании, нейролептики назначались реже, чем в среднем по Европе (Скандинавским странам), хотя распространенность шизофрении во всем мире была схожей [47]. За период 1990–2001 гг. использование АПП выросло на 146%. Галоперидол был наиболее часто назначаемым препаратом в Испании в это время. В 2001 г. атипичные АПП составили 49% от общего потребления АПП и 90% от их стоимости [27].

Великобритания. С 1991 по 2000 г. ежегодное использование АПП увеличилось на 16% с 10,5/1000 жителей до 12,2. Рост у мужчин составил 25,2%, у женщин – 2,7%. Тиоридазин был наиболее назначаемым АПП в течение всего периода наблюдения, хотя Комитет по безопасности лекарственных средств отнес его ко второй линии лечения шизофрении. Большинство АПП выписывались больным с непсихотическими ПР, на долю шизофрении приходилось лишь 10% [35].

В 2007–2011 гг. основными потребителями АПП оставались пожилые больные с деменцией, непсихотической депрессией, тревожными и личностными расстройствами, нарушениями сна. Более $^{2}/_{3}$ получали АПП второго поколения, значительно чаще женщины, пожилые люди и больные с низким социально-экономическим статусом («обездоленные»). 62% приходилось на оланзапин и 36% – на кветиапин. Рисперидон получали 22% больных с депрессией, 14% – с тревогой, 12% – с деменцией, 11% – с нарушениями сна, 4% –

расстройствами личности. Менее 50% больных с психозами либо биполярным аффективным расстройством получали АПП первого поколения; средние суточные дозы и продолжительность лечения были выше у больных шизофренией (например, доза рисперидона составляла у них в среднем 4 мг/сут. в течение 1,2 года). Описанные закономерности, по-видимому, обусловлены тем, что использовались данные первичной медицинской помощи [39].

Страны Океании (Австралия и Новая Зеландия). Опрос 1126 больных в середине 90-х годов прошлого века в Австралии показал, что 54,3% принимали «типичные» АПП (24,8% в форме депо), 8,3% – клозапин, 13,3% – рисперидон и 8,8% – оланзапин. Около 30% женщин и 20% мужчин принимали стабилизаторы настроения или антидепрессанты. Более половины респондентов использовали более одного лекарственного агента. Из тех, кто принимал только один препарат, почти 80% сообщили, по крайней мере, об одном побочном эффекте; среднее число побочных эффектов составило 3,9 для типичных АПП и 3,3 – для атипичных. Атипичные АПП, особенно клозапин, пациенты оценивали как более эффективные, чем типичные АПП; депо-препараты, в частности, как правило, рассматривались как бесполезные и связывались с более высоким бременем побочных эффектов [22]. Однако в течение второй половины 2001 г. на атипичные АПП уже приходилось 67,3%, на типичные пероральные АПП – 16,0%, а на депо препараты – 16,7% от общего числа назначений АПП, отпускаемых через общественные аптеки в Австралии. Рост назначения атипичных АПП был в значительной степени обусловлен резким увеличением использования оланзапина (65,0% от общего числа назначений атипичных АПП) [41].

Доля назначенных атипичных АПП увеличилась с 61% в 2002 г. до 77% в 2007 г. У мужчин чаще всего они назначались в возрастной группе от 25 до 55 лет, у женщин – 75 лет и старше. Более низкие дозы этих препаратов назначались пожилым людям. На атипичные АПП было потрачено 334,4 млн австралийских долл. в 2007 г. [31].

С 2000 по 2011 г. в Австралии произошло увеличение дозировки атипичных АПП (увеличение на 217,7%), а типичные АПП снизились на 61,2%. Оланзапин был наиболее часто назначаемым АПП [50].

У большинства больных, получающих депо-АПП (89%), был диагноз «шизофрения или шизоаффективное расстройство», чаще всего назначали деканоат зуклопентиксол (57%) в модальной дозе 200 мг и интервале введения один раз в две недели. 53% пациентов имели, по крайней мере, одно снижение дозы в течение курса лечения. У 57% пациентов в прошлом году был проведен как минимум один анализ глюкозы в крови, причем почти половина показала высокие результаты, 47% прошли, по крайней мере, одно исследование липидов в прошлом году, более половины имели высокий уровень общего холестерина и 22% имели высокий уровень триглицеридов [30].

В австралийских исследованиях, опубликованных в период с января 2000 г. по февраль 2015 г., сообщалось о распространенности множественного применения АПП от 5 до 61%. Из исследований, оценивающих используемые дозы, от одной трети до половины всех пациентов, принимавших множественные АПП, получали дозы, превышающие рекомендованные. Больные, принимающие несколько АПП, чаще отмечали один побочный эффект по сравнению с аналогом среди потребителей, принимающих один АПП, несмотря на то, что от 50 до 75% людей с серьезными ПР могут быть успешно переведены на ле-

чение одним лекарственным средством. При этом до 25% отмечают улучшение состояния, а оставшиеся 50% ПР остаются хорошо управляемыми [53].

Полипрагмазия АПП между 2006 и 2015 гг. составила 5,9–7,3%. Распространенность одновременного назначения нескольких препаратов была выше, чем ожидалось, несмотря на ограниченные данные о рисках и преимуществах. Увеличение числа полипрагмазий при многократных назначениях можно объяснить плохой связью между пациентами и специалистами здравоохранения [20].

В Австралии в период с 2007 по 2015 г. наблюдали относительное увеличение частоты и распространенности применения АПП (14,2% и 26,8%, соответственно). Галоперидол имел самую высокую долю единичных дозировок среди всех АПП в течение всего периода исследования (47,5% в 2015 г.) [19].

Онлайновый опрос 832 пользователей АПП из 30 стран – преимущественно США, Великобритании и Австралии – показал, что более половины (56%) думали, что лекарства уменьшали проблемы, для которых они были предписаны, но 27% не отметили ухудшения в состоянии. Чуть меньше людей сочли препараты, как правило, «полезными» (41%), чем «бесполезными» (43%). В то время как 35% сообщили, что их «качество жизни» было «улучшено», 54% констатировали «ухудшение». Среднее число зарегистрированных побочных эффектов было 11, в среднем пять на «тяжелом» уровне. О 14 эффектах сообщили 57% участников, в том числе на: «сонливость, чувство усталости, седация» жаловались 92%, «утрату мотивации» (86%), «замедленные мысли» (86%) и «эмоциональное онемение» (85%). Суицидальность (мысли, намерения), как сообщалось, была побочным эффектом в 58% случаев. Пожилые люди отмечали особенно плохие результаты и высокий уровень побочных эффектов. Продолжительность лечения не зависела от эффективности приема АПП, но была тесно связана с отрицательными результатами. 70% респондентов пытались прекратить прием АПП из-за побочных эффектов (64%) и беспокойства по поводу долговременного физического здоровья (52%). Большинство (70%) не помнили, чтобы им вообще что-либо говорили врачи о побочных эффектах [44].

Новая Зеландия. 71,3% амбулаторных пациентов в Окленде и Нортленде в 2004 г. были назначены АПП, из которых 82,5% были атипичными: пероральный рисперидон (30,9%), оланзапин (30,3%), кветиапин (17,1%), клозапин (26,3%) и депо-рисперидон (0,4%). Психотические расстройства наблюдались у 73,2% амбулаторных больных, шизофрения была наиболее распространенным ПР в целом (62,5%). Комбинированное антипсихотическое лечение имело место у 13,5%; у 4,8% был какой-то атипичный АПП и у 8,7% был совместный прием с АПП первого и второго поколения. Клозапин реже всего сочетался с типичными АПП. Те, кто получал комбинацию типичных и атипичных АПП, имели большую вероятность назначения антихолинергических препаратов. Атипичные АПП являются предпочтительным лечением для амбулаторных больных с психотическими расстройствами и назначаются в соответствии с руководящими принципами клинической практики. Совместное назначение АПП было низким, но оно может вызывать ненужные побочные эффекты и риски [54].

Показатели назначения АПП в Новой Зеландии варьируют в зависимости от географического положения, этнической принадлежности, пола и возраста. Количество новозеландцев, принимающих АПП, увеличилось до 1 на 36 взрос-

лых в Новой Зеландии (2,81%) в 2015 г., что на 49% больше, чем в 2008 г. Также в зависимости от этнической принадлежности доля назначения АПП варьировала. В 2015 г. АПП были назначено 3,37% маори (коренное население) по сравнению с 3,15% новозеландцев европейского происхождения, 1,87% жителей Тихоокеанских островов и 0,86% азиатов. С 2008 г. количество АПП для взрослых увеличилось во всех этнических группах. Показатели по маори увеличились на 60%, тихоокеанской группе – на 50%, европейской – на 52%, азиатской группе – на 53%.

Абсолютное количество назначений за три года увеличилось на 13%, но доля общих назначений, составленных по каждому классу препаратов, является стабильной. Атипичные АПП увеличились с 86,4% в 2012 г. до 87,4% в 2015 г. Типичные АПП снизились с 13,6% в 2012 г. до 12,6% от общего числа назначений в 2015 г. Кветиапин, оланзапин, клозапин и рисперидон составляли 93% всех атипичных АПП в 2015 г., при этом в 2012-2015 гг. количество дозировок оланзапина и кветиапина увеличилось на 24% и 22%, соответственно, а рисперидона снизилось на 4,7% за три года.

Женщины европейского и азиатского происхождения получали АПП в 1,16 и 1,25 раза больше, чем мужчины. Однако обратное наблюдалось для маори и жителей Тихоокеанских островов, где мужчины по сравнению с женщинами получали АПП в 1,14 и 1,13 раза больше. Мужчины маори в возрасте 25-44 лет получали больше нейролептиков, чем любая другая мужская подгруппа. Женщины-маори, европейского и азиатского происхождения, жители тихоокеанских островов в возрасте старше 65 лет получали АПП с наибольшей частотой.

Существенные различия по этническому признаку были очевидны. Маори были более склонны назначать АПП, чем «европейцам» (3,37% против 3,15% в 2015 г.), и частота назначений АПП маори расло быстрее, чем в других этнических группах (60% за семь лет). В целом женщинам назначали АПП в 1,10 раза больше, чем мужчинам [56].

В Российской Федерации. В отечественной литературе сравнительно мало публикаций результатов фармакоэпидемиологических исследований, посвященных использованию психотропных препаратов и АПП. Известно, что среди лекарственных средств этих групп преобладают дженерики (75%), которые проходят в России исследование биоэквивалентности с отклонением от оригинального в пределах ±20-25%. Фармацевтический рынок АПП демонстрировал рост в 2011 г. по сравнению с 2009 г. в натуральном (53,1%) и денежном (22,6%) выражении. Затраты на атипичные АПП выросли в восемь раз (с 0,21 млн руб. до 1,9), на типичные АПП – в 3,8 раза (с 1,52 млн руб. до 5,7) [2]. Лидером потребления (23,3%) среди АПП являлся клопиксол (зуклопентиксол), далее следовал рисперидон – 13,5% (10,0% – в 2009 г.), аминазин (хлорпромазин) – рост на 3,5% [4, 15].

По результатам анализа 30 наиболее востребованных групп лекарственных препаратов, проведенного компанией «Ремедиум», психолептики (нейролептики) занимали 17-е место в 2015 г. и 20-е место – в 2016 г. Объемы продаж препаратов группы психолептиков выросли на 6% в рублях, но снизились на 4% в упаковках относительно показателей предыдущего года. Суммарно в 2016 г. было реализовано 204 млн упаковок лекарственных средств этой группы на сумму порядка 18 млрд руб. Наиболее часто покупаемым препаратом был аминазин [8].

В Чувашской Республике. По результатам однодневной переписи больных с ПР в трех психиатрических больницах республики (2014 г.) АПП (нейролептики) назначались чаще всего. Так, в республиканской психиатрической больнице г. Чебоксары АПП первого и второго поколений использовались примерно с одинаковой частотой (43,4 и 42,8%), пролонги – в 9,4%, в межрайонных психиатрических больницах отчетливо (57,5–67,7%) преобладали типичные АПП, пролонги получали 3,0–6,2% больных [3]. Для сравнения в психиатрических больницах Московской области типичные АПП получали 66,3%, атипичные АПП – 29,3%, депо-препараты (пролонги) – 12,4% [4].

В ходе проведения программы АНКОРПСИ в г. Москва и г. Чебоксары, было выявлено, что наиболее часто назначали: галоперидол, рисперидон, клозапин, зуклопентиксол, трифлуоперазин, оланзапин, кветиапин, флуфеназин-деканоат, хлорпротиксен, тиоридазин, хлорпромазин. Все пациенты получали от одного до трех препаратов. 165 больных (77,4%) получали дополнительно препараты для коррекции экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС; лекарственного паркинсонизма и острой дистонии): тригексифенидил, бипериден и амантадин. Установлено, что тригексифенидил достоверно чаще назначался при обеднении мимики, треморе, гримасах, а амантадин – при причудливых положениях конечностей или торса. У больных, принимавших тригексифенидил, отмечались более выраженные ЭПС, нежели у остальных пациентов [1, 5].

Использование АПП у детей и подростков. В данный момент при изучении решения проблемы со здоровьем значительное внимание уделяется фармакологическому воздействию на симптомы ПР. Так, отмечается рост количества использования лекарственных препаратов во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков. В период с 1993 по 2009 г. количество применяемых АПП на 100 человек увеличилось с 0,24 до 1,83 для детей, с 0,78 до 3,76 – для подростков и с 3,25 до 6,18 – для взрослых. Получается, что частота назначений АПП для детей увеличилась в семь раз, тогда как для подростков – в четыре раза и для взрослых – в два раза [43].

В период с 2005 по 2009 г. частыми диагнозами у детей и подростков (63,0 и 33,7%, соответственно) стали расстройства поведения, при которых назначают АПП, среди взрослого населения были распространены депрессивные (21,2%) и биполярные расстройства (20,2%). АПП чаще назначают детям (67,7%) и подросткам (71,6 %), чем взрослым (50,3%). Назначение и применение лекарственных средств в педиатрической практике с каждым годом увеличиваются. В последние годы детям, подросткам и взрослым АПП назначают в равных пропорциях [1].

Одинаковое назначение лекарственных препаратов отмечается в большинстве европейских стран. С 2005 по 2012 г. ежегодное увеличение применения АПП среди молодежи возросла в четырех из пяти исследуемых стран: в Дании – на 83,9%, Германии – на 40,8%, Нидерландах – на 31,7% и Великобритании – на 29,3%. В США наблюдалось снижение этих показателей на 15,6% [15, 33, 38]. В 2012 г. наибольшая распространенность применения АПП наблюдалось в Нидерландах (1,03%), что было в восемь раз выше, чем в стране с самой низкой распространенностью (Великобритания – 0,14%). За исключением Нидерландов, использование АПП было выше в группе старшего возраста, причем среди 15–19-летних пациентов демонстрировалась наи-

большая распространенность. Только в нидерландской группе использование АПП было самым высоким в группе пациентов в возрасте 10–14 лет (2012 г. – 1,59%) [8].

В ходе статистических исследований, проведенных в Германии, было установлено, что наиболее часто назначаемым АПП является рисперидон при следующих ПР: гиперкинетическое расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью – 61,5%; поведенческое расстройство – 36,5%; нарушение когнитивного развития – 23,0%; тревожные расстройства и эмоциональные нарушения – 17,4%; депрессии – 16,4%; расстройства адаптации – 6%; расстройства личности – 4,6%; шизофрения – 3,6%; обсессивно-компульсивные расстройства – 2,4%; расстройства сна – 0,9%. У одного пациента может отмечаться более одного диагноза. Однако эти сведения не отображают реальную ситуацию показаний для применения рисперидона в детской психиатрической практике [28].

Всегда до начала терапии перед лечащим врачом стоит задача: поставить правильный диагноз. Ряд заболеваний проявляются психотической симптоматикой, что важно для точности диагноза. Не все дети и подростки с ПР имеют такие симптомы. После установления диагноза и принятия решения о приеме АПП в качестве лекарственной терапии необходимо решить, какой нейролептик следует назначать. Препаратом выбора является АПП с наименьшими побочными эффектами и лучшей переносимостью. С учетом этого в качестве препаратов первого выбора рекомендовано использование арипипразола, рисперидона или зипразидона [33].

При хорошей переносимости пациентами таких лекарственных препаратов, как арипипразол, рисперидон или зипразидон, при приеме стандартной терапевтической дозы, но при отсутствии эффективности лечения следует назначить дальнейшую терапию оланзапином вследствие того, что другие препараты первого выбора имеют одинаковую эффективность. В сравнительных исследованиях оланзапин проявлял более значимый, выраженный терапевтический эффект. Для достижения максимальной эффективности его терапевтическая доза составляла более 30 мг/сут. При недостаточной эффективности оланзапина в адекватных дозах в качестве другого лекарственного препарата можно рассмотреть клозапин [17, 18, 28, 29].

АПП у пожилых. Развитие гериатрической психофармакологии было основано на достижениях гериатрической психиатрии и клинической фармакологии, а также на увеличении инвестиций в исследования старения со стороны Национального института психического здоровья и академических учреждений. Клинические испытания у пожилых людей показывают, что эффективность АПП сохраняется на протяжении всей жизни, но чувствительность к специфическим побочным эффектам изменяется в пожилом возрасте, а плохая переносимость часто снижает эффективность лечения. Значение гериатрической психофармакологии будет возрастать по мере увеличения средней продолжительности жизни во всем мире [40]. Поэтому важно мнение экспертов о применении АПП у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) относительно показаний к применению АПП, их выбора при различных состояниях (например, делириях, деменции, шизофрении, бредовом расстройстве, психотических расстройствах настроения) и для пациентов с сопутствующими заболеваниями или историей побочных эффектов, стратегии дозирования, длительности лечения и комбинации лекарств.

У пожилых 1452 пациентов из восьми стран Азии с шизофренией провели исследование, в котором изучали применение низких доз АПП в период с 2001 по 2009 гг. В общей сложности 594 пациента получали низкие дозы АПП (40,9%) в трех исследованиях. АПП первого поколения назначались в 40,8% случаев, второго поколения в низких дозах – 56,2%.

Пациенты, получавшие низкие дозы АПП, чаще были женщинами, имели более старший возраст, меньшую продолжительность ПР и менее выраженные положительные симптомы. Среди пациентов в шести странах и территориях, которые участвовали в трех исследованиях, пациенты из Японии в меньшей степени получали низкие дозы АПП [11].

Применение АПП распространено у пожилых азиатских пациентов с шизофренией. Учитывая ограниченные данные, подтверждающие эффективность, потенциально серьезные побочные эффекты и высокую стоимость, АПП следует использовать с осторожностью в этой группе населения. Причины и результаты использования АПП в этой популяции пациентов заслуживают дальнейшего изучения. АПП второго поколения часто использовались у азиатских пожилых пациентов с шизофренией и ЭПС. Учитывая потенциальные неблагоприятные воздействия АПП второго поколения на существующие ЭПС, необходимо определить причины их частого использования [38].

Montastruc et al. сообщили, что годовая распространенность применения АПП во Франции составляет 2,0% среди населения в целом и 3,6% среди лиц старше 65 лет [42]. В Каталонии (Испания) в период с 2008 по 2013 г. потребление населением АПП в целом увеличилось с 9,8 до 11,9 определенных суточных доз на 1000 жителей и в сутки [5]. Распространенность использования АПП оценивалась как процент лиц ≥ 70 лет в общей популяции, у которых был как минимум один зарегистрированный рецепт АПП в период с 1 января по 31 декабря 2015 г., для всего населения, а также по возрасту и полу. В течение одного года 89 431 человек ≥ 70 лет (60 329 женщин, 67,5%) получил по крайней мере один рецепт АПП (21,3% АПП первого поколения и 78,7% АПП второго поколения). Это соответствовало распространенности в 9,12% из тех, кто был ≥ 70 лет (женщины – 10,42%; мужчины – 7,25%). Каждый пациент находился на лечении в среднем 7,5 месяца. Воздействие АПП второго поколения было более длительным, чем АПП первого поколения (8,2 против 4,4 месячных единиц на пациента в год). Распространенность использования увеличивалось с возрастом, достигая 20,9% среди тех, кому было ≥ 90 лет [14].

Многие вопросы об использовании АПП у пожилых пациентов остаются без ответа. Группа из 52 американских экспертов по лечению пожилых людей (38 гериатрических психиатров, 14 гериатрических терапевтов/семейных врачей) достигла консенсуса по 78% вариантов, оцененных по 9-балльной шкале. Они не рекомендовали использовать АПП при паническом расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве, непсихотической депрессии, ипохондрии, невропатической боли, сильной тошноте, укачивании или раздражительности, враждебности и нарушениях сна в отсутствие основного психиатрического синдрома. Тем не менее АПП были одобрены при некоторых других ПР. При возбуждении у больных со слабоумием и психозом рекомендациями первой линии экспертов был один АПП, а также добавление тимостабилизаторов. Рисперидон (0,5–2,0 мг/день) был первой линией такой терапии, затем следовали кветиапин (50–150 мг / день) и оланзапин (5,0–7,5 мг/день) в качестве вариантов второй линии. Первой рекомендацией экспертов в отношении поздней

шизофрении был рисперидон (1,25–3,5 мг/день). Кветиапин (100–300 мг/день), оланзапин (7,5–15 мг/день) и арипипразол (15–30 мг/день) были на втором месте. Для пожилых пациентов с бредовым расстройством единственным рекомендуемым лечением были АПП. Терапией выбора при психотической депрессии у пожилых больных было назначение АПП с антидепрессантами (98% первой линии), проведение ЭСТ было другим альтернативным вариантом лечения (71% первая линия). При психотической мании предпочтительным лечением являлся тимостабилизатор и АПП (98%; первая линия). Рисперидон (1,25–3,0 мг/день) и оланзапин (5–15 мг/день) были вариантами первой линии в сочетании со стабилизатором настроения при мании с психозом; второй линии – кветиапин (50–250 мг/день). В случае эффективности терапии длительность приема АПП колебалась от 1 недели (возбуждение) до шести месяцев (психотические расстройства). Для пациентов с диабетом, дислипидемией или ожирением эксперты рекомендовали не назначать клозапин, оланзапин и типичные АПП (особенно низкой и средней потенции). Клозапина, зипразидона и обычных АПП (особенно низкой и средней потенции) также следует избегать у пациентов с пролонгацией QT или застойной сердечной недостаточностью. Для пациентов с когнитивными нарушениями, запорами, диабетом, диабетической невропатией, дислипидемией, ксерофтальмией и ксеростомией эксперты предпочитали назначать рисперидон либо кветиапин (вторая линия). Более четверти экспертов сочли нежелательными комбинациями: клозапин и карбамазепин, зипразидон и трициклический антидепрессант (ТСА) и обычный низкопотентный АПП и флуоксетин. Комбинируя антидепрессанты и АПП, эксперты призывали быть осторожными при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые являются более сильными ингибиторами ферментов CYP 450 (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин), нефазодона, ТСА и моноаминоксидазы. Они рекомендовали дополнительный мониторинг при сочетании любого АПП с литием, карбамазепином, ламотриджином или вальпроатом (кроме арипипразола, рисперидона или обычного высокоэффективного вальпроата) или с кодеином, фенитоином или трамадолом. Эксперты достигли высокого уровня консенсуса по многим ключевым вопросам лечения. В рамках экспертного мнения и с учетом того, что данные будущих исследований будут иметь приоритет, эти руководящие принципы обеспечивают направление для общих клинических дилемм при применении АПП у пожилых пациентов [13].

Половые различия в применении нейролептиков. Установлено, что пол является важным фактором, влияющим на назначение АПП. Различия в дозах АПП между полами могут быть связаны с различиями в ответах на лечение и сочетанием фармакокинетических, фармакодинамических, генетических, гормональных и психосоциальных факторов. В исследованиях, которые проводились в Китае, Гонконге, Японии, Корее, Сингапуре, Тайване, было обнаружено, что у мужчин более выражены негативные симптомы и агрессивное поведение, в связи с чем им назначают большие дозы нейролептиков и даже используют полипрагмазию. Довольно часто у мужчин применяют препараты депо, тем самым снижая частоту и тяжесть рецидивов с последующей госпитализацией. Стабилизаторы настроения также могут быть использованы для контроля агрессивного и импульсного поведения и усиливать действие АПП. У женщин в большей степени были обнаружены изменения настроения, в связи с чем им также часто выписывают нормотимики. Что ка-

сается побочных эффектов, то женщины чаще жалуются на развитие ЭПС и антихолинергические побочные эффекты, поэтому им назначают атипичные АПП, у которых к тому же менее выражено влияние на уровень пролактина. Помимо этого большинство АПП вызывают увеличение массы, тем самым повышая риск развития сахарного диабета, гипертонии, ишемической болезни сердца и связанных с ними состояний, особенно у женщин. Предполагается, что вызванное АПП увеличение массы является результатом повышенного аппетита, связанного с взаимодействием этих препаратов с дофаминергическими, серотонинергическими и гистаминергическими рецепторами. Но в этом неотъемлемым фактором является генетический. В целом также обнаружено, что пациенты женского пола с шизофренией лучше реагируют на АПП [57].

ГАМКергическая дисфункция тесно связана с патофизиологией шизофрении. В одном из исследований были проанализированы уровни экспрессии нескольких ГАМКергических генов в передней поясной извилине (ППИ) у умерших пациентов с шизофренией (n = 21) и в группе сравнения людей без ПР (n = 18). Анализ выявил значительные различия в экспрессии ГАМКергических генов в зависимости от пола и статуса лекарства. В группе мужчин по сравнению с контролем экспрессия генов была обычно ниже в случаях шизофрении со значительно более низкими уровнями экспрессии GABA-Aα5, GABA-Aβ1 и GABA-Aε. У женщин экспрессия ГАМКергических генов была выше в случаях шизофрении со значительно более высокой экспрессией генов GABA-Aβ1 и GAD67. Анализ действия лекарств у пациентов с шизофренией выявил значительно более высокую экспрессию GABA-Aα1-3, GABA-Aβ2, GABA-Aγ2 и GAD67 в группе, получавшей лекарство, по сравнению с аналогичным показателем в группе, не получавшей лекарство. Эти данные показывают, что половые различия в экспрессии ГАМКергических генов возникают в ППИ при шизофрении. Таким образом, данные подтверждают предыдущие выводы о ГАМКергической дисфункции при шизофрении и подчеркивают важность учета пола в анализах патофизиологии шизофрении. Половые различия в ГАМКергической регуляции функции ППИ могут способствовать различиям, наблюдаемым у пациентов с шизофренией у мужчин и женщин. Кроме того, эти результаты показывают, что АПП могут изменять передачу сигналов в ППИ, поддерживая потенциал мишеней для разработки новых АПП [21].

Использование нейролептиков врачами общей практики. После появления атипичных АПП препараты этой группы в большей части заменили типичные АПП. Так, начиная с 1995 г., снизилась потребность в госпитализации пациентов с ПР. Врачи общей практики (ВОП) стали назначать АПП второго поколения: рисперидон, оланзапин и кветиапин, что, в свою очередь, привело к повышению показателей терапевтической эффективности в амбулаторном лечении ПР. В Испании с 1995 г. уменьшилось число госпитализаций пациентов с 451 до 387 в 1998 г. и до 395 в 2000 г., когда показатели составляли 593 из 1230 заболевших. В проведенном в Америке исследовании также было показано, что число госпитализаций среди пациентов с ПР ниже при первичном назначении АПП врачом общей практики, чем при назначении препаратов первого поколения. То, что АПП второго поколения имеют высокую стоимость, не должно ограничивать их применение по показателю соотношения цена/эффективность в долгосрочном периоде, так как этот показатель является более выгодным по сравнению с АПП при условии уменьшения бремени, возлагаемого на общество, пациентов, их семьи, а также экономи-

ческих затрат, связанных с госпитализациями. Стоит заметить, что снижение частоты госпитализаций пациентов с ПР связано с изменениями в структуре оказания психиатрической помощи, смещения акцента на использование социальных ресурсов, направленных на социальную реабилитацию и повышение значимости первичного звена медицинской практики [6].

Анкеты 516 врачей (85% из которых были специалистами по семейной медицине, 15% – других) по 152 практикам ВОП разных форм собственности показали, что для большинства врачей (62%) легче назначить психотропные препараты, чем прекратить их прием (доверительный интервал 95%, 57–66%) против 8% (6–10%). Многие из них сочли психотерапию более подходящей, чем психотропные препараты в случаях легкого ПР: 81% (77–84%) против 4% (3–6%). Проблемы для лечения психотропными препаратами были обусловлены в основном социально-экономическими или медицинскими причинами. Врачи были в среднем удовлетворены уровнем назначений антидепрессантов и седативных препаратов в зависимости от медицинских потребностей. Многие терапевты считают, что их назначение АПП слишком низкое, нежели высокое: 33% (28–39%) против 7% (4–10%) [51].

Кветиапин является АПП, который широко назначается семейными врачами, несмотря на доказательства существования более безопасных альтернатив. 15 городских ВОП в Альберте (провинция в Канаде) в 2015–2016 гг. назначали кветиапин с целью поддержания повседневной функции пациентов со сложными психосоциальными потребностями. Показаниями являлись неясные или множественные диагнозы психического здоровья и сложные психосоциальные проблемы. ВОП неохотно прекращали прием лекарств, начатых коллегами. Ограниченные знания о побочных эффектах кветиапина побуждали тех, кто назначал препарат, выбирать низкие дозы. Это помогало ВОП лечить пациентов с ПР без назначения бензодиазепинов, но осведомленность о побочных эффектах кветиапина была низкой [36].

Оценка использования АПП и распространенность/заболеваемость потребителей АПП в Италии в 1999-2002 гг. показала постоянный рост атипичных АПП на протяжении этого времени. Женщины, пожилые люди и пациенты, страдающие психотическими расстройствами, отличными от шизофрении, с большей вероятностью получали АПП. Наиболее распространенным не по назначению употреблением атипичных АПП была старческая деменция. Быстро растущее использование этого нового класса АПП подчеркивает необходимость лучшей оценки их профиля безопасности и точного определения их роли в лечении ПР [52].

Консенсусное мнение экспертов об АПП. Опрос 50 экспертов о фармакологическом лечении психотических расстройств достиг консенсуса по 88% вариантов ответов, оцененных по 9-балльной шкале. Эксперты в подавляющем большинстве одобрили атипичные АПП для лечения психотических расстройств. Рисперидон был лучшим выбором для пациентов с первым и/или повторным психотическими эпизодами, получающих другие новые атипичные АПП в качестве первой или второй линии в зависимости от клинической ситуации. Клозапин и инъекционные атипичные АПП длительного действия были другим вариантом второй линии терапии для пациентов с множественными эпизодами. Рекомендации экспертов по дозировке соответствовали инструкциям лекарств, и их оценки эквивалентности дозы среди АПП следовали линейному закону. Они считали 3–6 недель адекватным испытанием

АПП, но с возможным продолжением приема АПП 4–10 недель, прежде чем вносить существенные изменения в схему лечения, если будет частичный ответ. Эксперты рекомендовали попытаться улучшить реакцию путем увеличения дозы атипичных и депо-препаратов АПП перед переходом на другой препарат; было меньше согласия относительно увеличения дозы обычных АПП до изменения лечения, вероятно, из-за опасений по поводу побочных эффектов при более высоких дозах. Если возникала необходимость в изменении терапии из-за низкой эффективности, рисперидон рекомендовался экспертом в первую очередь, независимо от того, какое лекарство было первоначально опробовано. Наблюдались определенные расхождение в отношении того, сколько препаратов следует попробовать перед переходом на клозапин, который также является АПП выбора для пациентов с суицидальным поведением. При изменении пероральных АПП эксперты считали кросс-титрование предпочтительной стратегией. При переходе на инъекционный АПП подчеркивалась важность продолжения приема АПП в таблетках до тех пор, пока не будут достигнуты терапевтические уровни инъекционного агента. Когда у пациентов возникает рецидив из-за проблем с соблюдением приема АПП, эксперты рекомендовали использовать инъекционный АПП пролонгированного действия и выбрали бы атипичный инъекционный препарат. Они подчеркнули важность мониторинга проблем со здоровьем, особенно ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, рискованного поведения в связи с ВИЧ, медицинских осложнений злоупотребления психоактивными веществами, интенсивного курения и его последствий, гипертонии и аменореи у пациентов, получающих АПП. Несмотря на то, что многим пациентам назначают дополнительное лечение, несколько АПП и в комбинации с различными классами лекарств (например, АПП в сочетании со стабилизаторами настроения или антидепрессантами), эксперты оказали мало поддержки любой из этих стратегий, за исключением назначения антидепрессантов для пациентов с дисфорией/депрессией, антидепрессантов или ЭСТ для пациентов с суицидальным поведением и стабилизаторов настроения для пациентов с агрессией/насилием. Отвечая на вопрос о показателях ремиссии и выздоровления, эксперты считали, что быстрая редукция психотических симптомов является наиболее важным показателем ремиссии, в то время как более устойчивое улучшение во многих областях жизнедеятельности (например, профессиональное/образовательное функционирование, отношения со сверстниками, независимая жизнь) важно для оценивания выздоровления (интермиссии).

Эксперты достигли высокого уровня консенсуса по многим ключевым вопросам лечения. При этом подчеркивалось, что данные будущих исследований будут иметь приоритет, а эти руководящие принципы обеспечивают направление для решения распространенных клинических дилемм, возникающих при фармакологическом лечении психотических расстройств. Их можно использовать для информирования врачей и обучения пациентов относительно преимуществ различных вмешательств. Врачам-специалистам необходимо помнить, что ни одно из руководств не может учитывать все сложности, связанные с уходом за каждым отдельным пациентом, и при применении этих рекомендаций следует опираться на здравые клинические суждения, основанные на профессиональном опыте [34].

Заключение. Обзор литературы по использованию АПП в разных странах мира позволяет утверждать, что нейролептики остаются одной из распро-

страненных групп лекарственных средств среди населения. Причем почти повсеместно в мире наблюдается увеличение назначения АПП, главным образом, при непсихотических ПР (поведенческих нарушениях, депрессии, тревоге, личностных расстройствах, нарушениях сна и др.). При психозах (шизофрении, расстройствах шизофренического спектра, аффективных) проводятся исследования по оптимизации использования АПП, направленные на редукцию негативной и когнитивной симптоматики, стабилизацию (профилактику) аффективных расстройств, более безопасное применение с минимизацией (коррекцией) побочных эффектов и повышения приверженности к терапии; апробации инъекционных атипичных АПП, в том числе и длительного действия. Происходит переход к использованию АПП второго поколения, внедрению новых препаратов в психиатрическую практику (арипипразин, бифепрунокс, норклозапин), появляющихся на фармакологическом рынке. Продолжаются сравнительные исследования АПП, включая депо-препараты, изучение их побочных эффектов и осложнений, разработка рекомендаций по использованию АПП у детей и подростков, женщин репродуктивного возраста (беременных и кормящих матерей), лиц пожилого и старческого возраста врачами общесоматической сети (общей практики, семейными). Особое внимание уделяется назначению нескольких АПП одному больному, сочетанию их с другими группами психотропных средств, фармакоэкономическим аспектам. Можно надеяться, что проведенные исследования будут способствовать оптимизации оказания психиатрической и медицинской помощи населению.

Литература

1. *Антохин Е.Ю., Дробижев М.Ю., Калинина Е.В., Сорокина Е.Ю.* Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (антипсихотики и корректоры в психиатрии). Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 2. С. 91–94.

2. *Голенков А.В.* Основы психиатрии: синдромы и психотропные средства. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2019. 104 с.

3. *Голенков А.В., Сафронов С.А., Кузнецов С.Д.* Результаты однодневной переписи больных с психическими расстройствами в трех психиатрических больницах Чувашии // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 3. С. 56–60.

4. *Горбенко Л.Н., Дъяченко С.В., Кортелев В.В., Слободенюк Е.В.* Анализ структуры фармацевтического рынка нейролептиков в госпитальном секторе на примере города Хабаровска // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. Т. 1. С. 91–94.

5. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Нарышкин А.В.* Контингент пациентов психиатрической больницы (по материалам однодневной переписи) // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 2. С. 5–14.

6. *Касерес М.С., Пенас-Ледо Е.М., Рубиа А., Лерена А.* Повышение использования антипсихотиков второго поколения в первичном звене медицинской помощи: возможная взаимосвязь с числом госпитализаций пациентов с шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 1. С. 56–60.

7. *Петров В.И.* Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика – новые направления доказательной медицины // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2005. № 4(16). С. 3–7.

8. Препараты лидеры Российского фармацевтического рынка в 2016 году // Ремедиум. 2017. № 3. С. 118–150.

9. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. М.: Литтерра, 2014. 1080 с.

10. *Шацберг А.Ф., Дебаттиста Ч.* Руководство по клинической психофармакологии / под общ. ред. А.Б. Смулевича, С.В. Иванова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 656 с.

11. *Adams C.E., Fenton M., Quraishi S., David A.S.* Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 2001, vol. 179, pp. 290–299.

12. *Ahn J., McCombs J.S., Jung C., Croudace T.J., McDonnell D., Ascher-Svanum H., Edgell E.T., Shi L.* Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: charac-

teristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health*, 2008, vol. 11(1), pp. 48–56. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00214.x.

13. *Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D., Docherty J.P.* Using antipsychotic agents in older patients. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, vol. 65, Suppl. 2, pp. 5–99.

14. *Asensio C., Escoda N., Sabaté M., Carbonell P., López P., Laporte J.R.* Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., 2018, vol. 74(9), pp. 1185–1186. DOI: 10.1007/s00228-018-2469-6.

15. *Bachmann C.J., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al.* International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr. Scand*., 2017, vol. 136(1), pp. 37–51. DOI: 10.1111/acps.12742.

16. *Bachmann C.J., Lempp T., Glaeske G., Hoffmann F.* Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents (An Analysis of Data from a German Statutory Health Insurance Company from 2005 to 2012). *Deutsches Ärzteblatt Int*., 2014, vol. 111(3), pp. 25–34. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0025.

17. *Bo Q.J., Li X.B., Wang Z.M., Li A.N., Ma X., Wang C.Y.* Extrapyramidal Symptoms During Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia: A Prospective, Multicenter Study. *J. Clin. Psychopharmac*, 2016, vol. 36, no. 2, pp. 125–129.

18. *Bonnot O., Dufresne M., Herrera P., Michaud E., Pivette J., Chaslerie A., Sauvaget A., Vigneau C.* Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry*, 2017, vol. 8, pp. 17–82. DOI: 10.1186/s12888-017-1232-1233.

19. *Brett J., Karanges E.A., Daniels B., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., Zoega H., McLachlan A.J., Pearson S.A.* Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2017, vol. 51(10), pp. 990–999. DOI: 10.1177/0004867417721018.

20. *Brett J., Daniels B., Karanges E.A., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., McLachlan A.J., Pearson S.* Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol*., 2017, vol. 83(11), pp. 2581–2588. DOI: 10.1111/bcp.13369.

21. *Bristow G.C., Bostrom J.A., Haroutunian V., Sodhi M.S.* Sex differences in GABAergic gene expression occur in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*., 2015, vol. 167(1–3), pp. 57–63. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.025.

22. *Castle D., Morgan V., Jablensky A.* Antipsychotic use in Australia: the patients' perspective. Aust. *N Z J Psychiatry*, 2002, vol. 36(5), pp. 633–641. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2002.01037.x.

23. *Citrome L., Jaffe A., Levine J.* Data points: depot antipsychotic use in New York State hospitals, 1994 to 2009. *Psychiatr. Serv*., 2010, vol. 61(1), p. 9. DOI: 10.1176/appi.ps.61.1.9.

24. *Davis K.* Use and Expenses for Prescribed Psychotherapeutics, by Subclass, 2009: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population. Statistical Brief #386. September 2012. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st386/stat386.shtml.

25. *Dong M., Zeng L.N., Zhang Q., Yang S.Y., Chen L.Y. et al.* Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J. Psychiatr*., 2019, vol. 45, pp. 74–80. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.08.010.

26. *Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J.* Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*, 2005, vol. 23. Suppl 1, pp. 75–89. DOI: 10.2165/00019053-200523001-00007.

27. *García del Pozo J., Isusi Lomas L., Carvajal García-Pando A., Martín Rodríguez I., Sáinz Gil M., García del Pozo V., Velasco Martín A.* Evolution of antipsychotic drug consumption in the autonomous community of Castile and Leon, Spain (1990–2001). *Rev. Esp. Salud Publica*, 2003, vol. 77(6), pp. 725–733.

28. *Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P.* Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br. Med. J*., 2000, vol. 321, pp. 1371–1376. DOI: 10.1136/bmj.321.7273.1371.

29. *Hálfdánarson Ó., Zoëga H., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al.* International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur. Neuropsychopharmacol*., 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1064–1076. DOI: 10.1016/ j.euronewo.2017.07.001.

30. *Herriot P., Kheirani K.*. Survey of depot antipsychotic prescribing in southern Adelaide. *Australas Psychiatry*, 2005, vol. 13(3), pp. 253–257. DOI: 10.1080/j.1440-1665.2005.02196.x.

31. *Hollingworth S.A., Siskind D.J., Nissen L.M., Robinson M., Hall W.D.* Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002–2007. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2010, vol. 44(4), pp. 372–377. DOI: 10.3109/00048670903489890.

32. *Højlund M., Pottegård A., Johnsen E., Kroken R.A., Reutfors J., Munk-Jørgensen P., Correll C.U.* Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *Br. J. Clin. Pharmacol*., 2019, vol. 28, pp. 1598–1606. DOI: 10.1111/bcp.13945.

33. *Kalverdijk L.J., Bachmann C.J., Aagaard L., Burcu M., Glaeske G. et al.* A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, 2017, vol.11. no. 55, pp. 1–9. DOI: 10.1186/s13034-017-0192-1.

34. *Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P.* The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J. Clin. Psychiatry*, 2003, vol. 64, suppl 12, pp. 5–19.

35. *Kaye J.A., Bradbury B.D., Jick H.* Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br. J. Clin. Pharmacol*., 2003, vol. 56(5), pp. 569–575. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01905.x.

36. *Kelly M., Dornan T., Pringsheim T.* The lesser of two evils: a qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians. *CMAJ Open*., 2018, vol. 30, no. 6(2), pp. E191–E196. DOI: 10.9778/cmajo.20170145.

37. *Lao K.S.J., Tam A.W.Y, Wong I.C.K., Besag F.M.C., Man K.K.C., Chui C.S.L., Chan E.W.* Prescribing trends and indications of antipsychotic medication in Hong Kong from 2004 to 2014: General and vulnerable patient groups. Pharmacoepidemiol. *Drug Saf*., 2017, vol. 26(11), pp. 1387–1394. DOI: 10.1002/pds.4244.

38. *Lehmkuhl G., Schubert I.* Psychotropic Medication in Children and Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt Int*., 2014, vol. 111(3), pp. 23–24. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0023.

39. *Marston L., Nazareth I., Petersen I., Walters K., Osborn D.P.* Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open*., 2014, vol. 4(12), e006135. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006135.

40. *Meyers B.S., Jeste D.V.* Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, vol. 71(11), pp. 1416–1424. DOI: 10.4088/JCP.10r06485gry.

41. *Mond J., Morice R., Owen C., Korten A.* Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2003, vol. 37(1), pp. 55–61. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2003.01110.x.

42. *Montastruc F., Bénard-Laribière A., Noize P., Pambrun E., Diaz-Bazin F., Tournier M., Bégaud B., Pariente A.* Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., 2018, vol. 74(5), pp. 619–626. DOI: 10.1007/s00228-017-2406-0.

43. *Olfson M., Blanco C., Liu S.M., Wang S., Correll C.U.* National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012, vol. 69(12), pp. 1247–1256. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.647.

44. *Read J., Williams J.* Positive and Negative Effects of Antipsychotic Medication: An International Online Survey of 832 Recipients. *Curr. Drug Saf*., 2019, vol. 14(3), pp. 173–181. DOI: 10.2174/1574886314666190301152734.

45. *Sankaranarayanan J., Puumala S.E.* Antipsychotic use at adult ambulatory care visits by patients with mental health disorders in the United States, 1996–2003: national estimates and associated factors. *Clin Ther*., 2007, vol. 29(4), pp. 723–741. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.04.017.

46. *Sankaranarayanan J., Puumala S.E.* Epidemiology and characteristics of emergency departments visits by US adults with psychiatric disorder and antipsychotic mention from 2000 to 2004. *Curr. Med. Res. Opin*., 2007, vol. 23(6), pp. 1375–1385. DOI: 10.1185/030079907X187900.

47. *Santamaría B., Pérez M., Montero D., Madurga M., de Abajo F.J.* Use of antipsychotic agents in Spain through 1985–2000. *Eur. Psychiatry*, 2002, vol. 17(8), pp. 471–476. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00705-8

48. *Sim K., Su A., Ungvari G.S., Fujii S., Yang S.Y., Chong M.Y., Si T., Chung E.K., Tsang H.Y., Chan Y.H., Shinfuku N., Tan C.H.* Depot antipsychotic use in schizophrenia: an East Asian perspective. *Hum. Psychopharmacol*., 2004, vol.19(2), pp. 103–109. DOI: 10.1002/hup.571.

49. *Stagnitti M.N.* Trends in Antipsychotics Purchases and Expenses for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 1997 and 2007. Statistical Brief #275. January 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/ publications/st275/stat275.pdf.

50. *Stephenson C.P., Karanges E., McGregor I.S.* Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2013, vol. 47(1), pp. 74–87. DOI: 10.1177/0004867412466595.

51. *Svensson S.A., Hedenrud T.M., Wallerstedt S.M.* Attitudes and behaviour towards psychotropic drug prescribing in Swedish primary care: a questionnaire study. *BMC Fam. Pract*., 2019, vol. 20(1): 4. DOI: 10.1186/s12875-018-0885-4.

52. *Trifirò G., Spina E., Brignoli O., Sessa E., Caputi A.P., Mazzaglia G.* Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999–2002. Eur. *J. Clin. Pharmacol*, 2005, vol. 61(1), pp. 47–53. DOI: 10.1007/s00228-004-0868-3.

53. *Westaway K. Sluggett J.K., Alderman C., Procter N., Roughead E.* Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness. *Int. J. Evid. Based Healthc*, 2016, vol. 14(3), pp. 104–112. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000082.

54. *Wheeler A.* Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand's Auckland and Northland regions. *NZ Med. J*., 2006, vol. 119(1237): U2055.

55. *Wilkinson S., Mulder R.T.* Antipsychotic prescribing in New Zealand between 2008 and 2015. *NZ Med. J*., 2018, vol. 131, no. 1485, pp. 52–59.

56. *Wysowski D.K., Baum C.* Antipsychotic drug use in the United States, 1976–1985. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, vol. 46(10), pp. 929–932.

57. *Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M., Lee E.H., Ungvari G.S., Chiu H.F., Yang S.Y., Chong M.Y., Tan C.H., Kua E.H.,Fujii S., Sim K., Yong M.K., Trivedi J.K., Chung E.K., Udomratn P., Chee K.Y., Sartorius N., Shinfuku N.* Use of Anticholinergic drugs in patients with schizophrenia in Asia from 2001 to 2009. *Pharmacopsychiatry*, 2011, pp. 114–118. DOI: 10.1055/s-0031-1275658.

58. *Yang S.Y., Chen L.Y., Najoan E., Kallivayalil R.A., Viboonma K, Jamaluddin R. et al.* Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin. Neurosci*., 2018, vol. 72(8), pp. 572–579. DOI: 10.1111/pcn.12676.

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru).

ИЛЕХМЕТОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (iltanya0903@mail.ru).

ПАВЛОВА КРИСТИНА ВЛАДИМИРОВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pavlovakristina100@gmail.com).

ПЕТРОВА АЛЕКСАНДРА ДМИТРИЕВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (aleksandra.p.1997@mail.ru).

Andrei V. GOLENKOV, Tatyana A. ILEKHMETOVA,
Kristina V. PAVLOVA, Alexandra D. PETROVA

THE USE OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD: LITERATURE REVIEW

Key words: *antipsychotics (neuroleptics), countries of the world, the Russian Federation (Chuvashia), elderly people, children, teenagers.*

The review article discusses the use of antipsychotic drugs in the United States, some countries in Europe, Oceania, Asia, and the Russian Federation (Chuvashia). In particular, the range of drugs (international or trade name), their prevalence in gender, age and social groups, the sales pattern and sales volume, and prescriptions by general and private practitioners are analyzed over a long period of time. A widespread increase in prescribing antipsychotic medications to patients with mental disorders and comorbid somatoneurological pathology is noted. Currently, there is a predominance of atypical antipsychotic drugs (second generation), recommendations are being developed for the rational use of typical neuroleptics, long-acting injectable drugs, the combination of antipsychotic drugs with each other and with other psychotropic drugs (polypragmasy) for effective and safe therapy.

References

1. Antokhin E.Yu., Drobizhev M.Yu., Kalinina E.V., Sorokina E.Yu. *Praktika primeneniya antipsikhotikov i korrektorov v psikhiatrii. Pervye rezul'taty programmy ANKORPSI (antipsikhotiki i korrektory v psikhiatrii)* [The practice of using antipsychotics and proofreaders in psychiatry. The first results of the AN-CORPSI program (antipsychotics and proofreaders in psychiatry)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 2015, vol. 25, no. 2, pp. 91–94.

2. Golenkov A.V. *Osnovy psikhiatrii: sindromy i psikhotropnye sreds*tva [The basics of psychiatry: syndromes and psychotropic drugs]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 2019, 104 p.

3. Golenkov A.V., Safronov S.A., Kuznetsov S.D. *Rezul'taty odnodnevnoi perepisi bol'nykh s psikhi-cheskimi rasstroistvami v trekh psikhiatricheskikh bol'nitsakh Chuvashii* [Results of a one-day census of patients with mental disorders in three psychiatric hospitals in Chuvashia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psi-khiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 2015, vol. 25, no. 3, pp. 56–60.

4. Gorbenko L.N., D"yachenko S.V., Kortelev V.V., Slobodenyuk E.V. *Analiz struktury farmatsevtiche-skogo rynka neiroleptikov v gospital'nom sektore na primere goroda Khabarovska* [Analysis of the

structure of the pharmaceutical market of neuroleptics in the hospital sector using the example of the city of Khabarovsk]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*, 2013, vol. 1, pp. 91–94.

5. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Kostyuk G.P., Naryshkin A.V. *Kontingent patsientov psikhiatriche-skoi bol'nitsy (po materialam odnodnevnoi perepisi)* [The contingent of patients in a psychiatric hospital (based on materials from a one-day census)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*, 2013, vol. 23, no. 2, pp. 5–14.

6. Kaseres M.S., Penas-Ledo E.M., Rubia A., Lerena A. *Povyshenie ispol'zovaniya antipsikhotikov vtorogo pokoleniya v pervichnom zvene meditsinskoi pomoshchi: vozmozhnaya vzaimosvyaz' s chislom gospitali-zatsii patsientov s shizofreniei* [Increased use of second-generation antipsychotics in primary care: a possible relationship with the number of hospitalizations of patients with schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*, 2009, vol. 19, no 1, pp. 56–60.

7. Petrov V.I. *Farmakoepidemiologiya i farma-koekonomika – novye napravleniya dokazatel'noi meditsiny* [Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics are new areas of evidence-based medicine]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2005, no. 4 (16), pp. 3–7.

8. *Preparaty lidery Rossiiskogo farmatsevticheskogo rynka v 2016 godu* [Drugs leaders of the Russian pharmaceutical market in 2016]. *Remedium,* 2017, no. 3, pp. 118–150.

9. Aleksandrovskiy Yu.A., Neznanov N.G., eds. *Ratsional'naya farmakoterapiya v psikhiatricheskoi praktike: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Rational Pharmacotherapy in Psychiatric Practice: A Guide for Practitioners]. Moscow, Litterra Publ., 2014, 1080 p.

10. Smulevich A.B., Ivanov S.V., eds., Shatsberg A.F., Debattista Ch. *Rukovodstvo po klinicheskoi psikhofarmakologii. 2-e izd., pererab. i dop*. [Guidelines for Clinical Psychopharmacology. 2nd ed.]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2017, 656 p.

11. Adams C.E., Fenton M., Quraishi S., David A.S. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 2001, vol. 179, pp. 290–299.

12. Ahn J., McCombs J.S., Jung C., Croudace T.J., McDonnell D., Ascher-Svanum H., Edgell E.T., Shi L. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health*, 2008, vol. 11(1), pp. 48–56. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00214.x.

13. Alexopoulos G.S., Streim J., Carpenter D., Docherty J.P. Using antipsychotic agents in older patients. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, vol. 65, Suppl. 2, pp. 5–99.

14. Asensio C., Escoda N., Sabaté M., Carbonell P., López P., Laporte J.R. Prevalence of use of antipsychotic drugs in the elderly in Catalonia. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., 2018, vol. 74(9), pp. 1185–1186. DOI: 10.1007/s00228-018-2469-6.

15. Bachmann C.J., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr. Scand*., 2017, vol. 136(1), pp. 37–51. DOI: 10.1111/acps.12742.

16. Bachmann C.J., Lempp T., Glaeske G., Hoffmann F. Antipsychotic Prescription in Children and Adolescents (An Analysis of Data from a German Statutory Health Insurance Company from 2005 to 2012). *Deutsches Ärzteblatt Int*., 2014, vol. 111(3), pp. 25–34. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0025.

17. Bo Q.J., Li X.B., Wang Z.M., Li A.N., Ma X., Wang C.Y. Extrapyramidal Symptoms During Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia: A Prospective, Multicenter Study. *J. Clin. Psychopharmac*, 2016, vol. 36, no. 2, pp. 125–129.

18. Bonnot O., Dufresne M., Herrera P., Michaud E., Pivette J., Chaslerie A., Sauvaget A., Vigneau C. Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry*, 2017, vol. 8, pp. 17–82. DOI: 10.1186/s12888-017-1232-1233.

19. Brett J., Karanges E.A., Daniels B., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., Zoega H., McLachlan A.J., Pearson S.A. Psychotropic medication use in Australia, 2007 to 2015: Changes in annual incidence, prevalence and treatment exposure. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2017, vol. 51(10), pp. 990–999. DOI: 10.1177/0004867417721018.

20. Brett J., Daniels B., Karanges E.A., Buckley N.A., Schneider C., Nassir A., McLachlan A.J., Pearson S. Psychotropic polypharmacy in Australia, 2006 to 2015: a descriptive cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol*., 2017, vol. 83(11), pp. 2581–2588. DOI: 10.1111/bcp.13369.

21. Bristow G.C., Bostrom J.A., Haroutunian V., Sodhi M.S. Sex differences in GABAergic gene expression occur in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*., 2015, vol. 167(1–3), pp. 57–63. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.025.

22. Castle D., Morgan V., Jablensky A. Antipsychotic use in Australia: the patients' perspective. Aust. *N Z J Psychiatry*, 2002, vol. 36(5), pp. 633–641. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2002.01037.x.

23. Citrome L., Jaffe A., Levine J. Data points: depot antipsychotic use in New York State hospitals, 1994 to 2009. *Psychiatr. Serv*., 2010, vol. 61(1), p. 9. DOI: 10.1176/appi.ps.61.1.9.

24. Davis K. Use and Expenses for Prescribed Psychotherapeutics, by Subclass, 2009: Estimates for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population. Statistical Brief #386. September 2012. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/publications/st386/stat386.shtml.

25. Dong M., Zeng L.N., Zhang Q., Yang S.Y., Chen L.Y. et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients: Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J. Psychiatr.*, 2019, vol. 45, pp. 74–80. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.08.010.

26. Edwards N.C., Locklear J.C., Rupnow M.F., Diamond R.J. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*, 2005, vol. 23. Suppl 1, pp. 75–89. DOI: 10.2165/00019053-200523001-00007.

27. García del Pozo J., Isusi Lomas L., Carvajal García-Pando A., Martín Rodríguez I., Sáinz Gil M., García del Pozo V., Velasco Martín A. Evolution of antipsychotic drug consumption in the autonomous community of Castile and Leon, Spain (1990–2001). *Rev. Esp. Salud Publica*, 2003, vol. 77(6), pp. 725–733.

28. Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br. Med. J.*, 2000, vol. 321, pp. 1371–1376. DOI: 10.1136/bmj.321.7273.1371.

29. Hálfdánarson Ó., Zoëga H., Aagaard L., Bernardo M., Brandt L. et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1064–1076. DOI: 10.1016/ j.euronewo.2017.07.001.

30. Herriot P., Kheirani K. Survey of depot antipsychotic prescribing in southern Adelaide. *Australas Psychiatry*, 2005, vol. 13(3), pp. 253–257. DOI: 10.1080/j.1440-1665.2005.02196.x.

31. Hollingworth S.A., Siskind D.J., Nissen L.M., Robinson M., Hall W.D. Patterns of antipsychotic medication use in Australia 2002–2007. *Aust. NZJ Psychiatry*, 2010, vol. 44(4), pp. 372–377. DOI: 10.3109/00048670903489890.

32. Højlund M., Pottegård A., Johnsen E., Kroken R.A., Reutfors J., Munk-Jørgensen P., Correll C.U. Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2019, vol. 28, pp. 1598–1606. DOI: 10.1111/bcp.13945.

33. Kalverdijk L.J., Bachmann C.J., Aagaard L., Burcu M., Glaeske G. et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, 2017, vol.11. no. 55, pp. 1–9. DOI: 10.1186/s13034-017-0192-1.

34. Kane J.M., Leucht S., Carpenter D., Docherty J.P. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J. Clin. Psychiatry*, 2003, vol. 64, suppl 12, pp. 5–19.

35. Kaye J.A., Bradbury B.D., Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003, vol. 56(5), pp. 569–575. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01905.x.

36. Kelly M., Dornan T., Pringsheim T. The lesser of two evils: a qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians. *CMAJ Open.*, 2018, vol. 30, no. 6(2), pp. E191–E196. DOI: 10.9778/cmajo.20170145.

37. Lao K.S.J., Tam A.W.Y, Wong I.C.K., Besag F.M.C., Man K.K.C., Chui C.S.L., Chan E.W. Prescribing trends and indications of antipsychotic medication in Hong Kong from 2004 to 2014: General and vulnerable patient groups. Pharmacoepidemiol. *Drug Saf.*, 2017, vol. 26(11), pp. 1387–1394. DOI: 10.1002/pds.4244.

38. Lehmkuhl G., Schubert I. Psychotropic Medication in Children and Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt Int.*, 2014, vol. 111(3), pp. 23–24. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0023.

39. Marston L., Nazareth I., Petersen I., Walters K., Osborn D.P. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open.*, 2014, vol. 4(12), e006135. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006135.

40. Meyers B.S., Jeste D.V. Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, vol. 71(11), pp. 1416–1424. DOI: 10.4088/JCP.10r06485gry.

41. Mond J., Morice R., Owen C., Korten A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2003, vol. 37(1), pp. 55–61. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2003.01110.x.

42. Montastruc F., Bénard-Laribière A., Noize P., Pambrun E., Diaz-Bazin F., Tournier M., Bégaud B., Pariente A. Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 74(5), pp. 619–626. DOI: 10.1007/s00228-017-2406-0.

43. Olfson M., Blanco C., Liu S.M., Wang S., Correll C.U. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012, vol. 69(12), pp. 1247–1256. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.647.

44. Read J., Williams J. Positive and Negative Effects of Antipsychotic Medication: An International Online Survey of 832 Recipients. *Curr. Drug Saf.*, 2019, vol. 14(3), pp. 173–181. DOI: 10.2174/1574886314666190301152734.

45. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. Antipsychotic use at adult ambulatory care visits by patients with mental health disorders in the United States, 1996–2003: national estimates and associated factors. *Clin Ther.*, 2007, vol. 29(4), pp. 723–741. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.04.017.

46. Sankaranarayanan J., Puumala S.E. Epidemiology and characteristics of emergency departments visits by US adults with psychiatric disorder and antipsychotic mention from 2000 to 2004. *Curr. Med. Res. Opin*., 2007, vol. 23(6), pp. 1375–1385. DOI: 10.1185/030079907X187900.

47. Santamaría B., Pérez M., Montero D., Madurga M., de Abajo F.J. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985–2000. *Eur. Psychiatry*, 2002, vol. 17(8), pp. 471–476. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00705-8.

48. Sim K., Su A., Ungvari G.S., Fujii S., Yang S.Y., Chong M.Y., Si T., Chung E.K., Tsang H.Y., Chan Y.H., Shinfuku N., Tan C.H. Depot antipsychotic use in schizophrenia: an East Asian perspective. *Hum. Psychopharmacol*., 2004, vol.19(2), pp. 103–109. DOI: 10.1002/hup.571.

49. Stagnitti M.N. Trends in Antipsychotics Purchases and Expenses for the U.S. Civilian Noninstitutionalized Population, 1997 and 2007. Statistical Brief #275. January 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/data_files/ publications/st275/stat275.pdf.

50. Stephenson C.P., Karanges E., McGregor I.S. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust. NZJ. Psychiatry*, 2013, vol. 47(1), pp. 74–87. DOI: 10.1177/0004867412466595.

51. Svensson S.A., Hedenrud T.M., Wallerstedt S.M. Attitudes and behaviour towards psychotropic drug prescribing in Swedish primary care: a questionnaire study. *BMC Fam. Pract*., 2019, vol. 20(1): 4. DOI: 10.1186/s12875-018-0885-4.

52. Trifirò G., Spina E., Brignoli O., Sessa E., Caputi A.P., Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999–2002. Eur. *J. Clin. Pharmacol*, 2005, vol. 61(1), pp. 47–53. DOI: 10.1007/s00228-004-0868-3.

53. Westaway K. Sluggett J.K., Alderman C., Procter N., Roughead E. Prevalence of multiple antipsychotic use and associated adverse effects in Australians with mental illness. *Int. J. Evid. Based Healthc*, 2016, vol. 14(3), pp. 104–112. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000082.

54. Wheeler A. Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand's Auckland and Northland regions. *NZ Med. J*., 2006, vol. 119(1237): U2055.

55. Wilkinson S., Mulder R.T. Antipsychotic prescribing in New Zealand between 2008 and 2015. *NZ Med. J*., 2018, vol. 131, no. 1485, pp. 52–59.

56. Wysowski D.K., Baum C. Antipsychotic drug use in the United States, 1976–1985. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989, vol. 46(10), pp. 929–932.

57. Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M., Lee E.H., Ungvari G.S., Chiu H.F., Yang S.Y., Chong M.Y., Tan C.H., Kua E.H.,Fujii S., Sim K., Yong M.K., Trivedi J.K., Chung E.K., Udomratn P., Chee K.Y., Sartorius N., Shinfuku N. Use of Anticholinergic drugs in patients with schizophrenia in Asia from 2001 to 2009. *Pharmacopsychiatry*, 2011, pp. 114–118. DOI: 10.1055/s-0031-1275658.

58. Yang S.Y., Chen L.Y., Najoan E., Kallivayalil R.A., Viboonma K, Jamaluddin R. et al. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin. Neurosci*., 2018, vol. 72(8), pp. 572–579. DOI: 10.1111/pcn.12676.

ANDREI V. GOLENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru).

TATYANA A. ILEKHMETOVA – 5th Course Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (iltanya0903@mail.ru).

KRISTINA V. PAVLOVA – 5th Course Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pavlovakristina100@gmail.com).

ALEXANDRA D. PETROVA – 5th Course Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (aleksandra.p.1997@mail.ru).

УДК 615.243.5
ББК 52.81

Н.А. ШУМИЛОВА, С.И. ПАВЛОВА

АНТАГОНИСТЫ НЕЙРОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Ключевые слова: *нейрокининовые рецепторы NK_1. противорвотные средства, апрепитант, ролапитант, фосапрепитант, нетупитант.*

Рвота и тошнота могут развиваться при действии различных факторов на организм человека. Прием некоторых ксенобиотиков, включая такие лекарства, как противоопухолевые химиопрепараты, средства для наркоза, вызывает тошноту и рвоту. Кроме того, эти симптомы могут возникать при кинетозах (укачивании). Но если тошнота и рвота при кинетозах часто успешно купируются антигистаминными препаратами, то симптоматика, индуцированная химиотерапией, контролируется хуже. Для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией, применяются антагонисты $5HT_3$ серотониновых рецепторов и глюкокортикоиды. Как показывает практика, эти препараты неплохо контролируют острую тошноту и рвоту, но недостаточно успешно контролируют отсроченную тошноту и рвоту, которая развивается на 2-3-й день после химиотерапии. Новый класс противорвотных препаратов – антагонисты NK_1 рецепторов – более эффективно контролирует именно отсроченную тошноту и рвоту, вызванную химиотерапией. В статье описана роль нейрокининовых рецепторов и их антагонистов в развитии эметогенных эффектов, приводятся дополнительные фармакологические эффекты этой группы препаратов, обсуждаются их эффективность и безопасность.

Актуальность. Оптимальная профилактика тошноты и рвоты остается не до конца решенной проблемой. В клинической практике тошнота и рвота нередко осложняют послеоперационный период, часто являются нежелательными эффектами противоопухолевых лекарственных препаратов, кроме того, рвота осложняет проведение лучевой терапии. Отмечено, что плохо контролируемые тошнота и рвота ухудшают качество жизни пациентов и их приверженность к лекарственной фармакотерапии. Без профилактической терапии тошноты и рвоты до 80% пациентов, получающих химиотерапию, будут испытывать тошноту и рвоту. Степень риска возникновения тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией у онкологических больных, зависит от класса препарата, дозы и схемы введения. Современная классификация риска возникновения рвоты базируется на внутреннем эметогенном потенциале химиопрепарата. Высокий эметогенный потенциал (более 90% риска вызвать рвоту после применения препарата) имеют цисплатин, циклофосфамид, кармустин. Умеренный эметогенный потенциал (риск от 30 до 90%) имеют препараты цитарабин, дакарбазин, иринотекан. Низкий риск возникновения рвоты (от 10 до 30%) имеют метотрексат, этопозид, 5-фторурацил [1].

Усилия по профилактике и лечению индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты (CINV) обычно направлены на блокирование рецепторов нейротрансмиттеров в области postrema, которая является триггерной зоной для рвоты в ответ на химиопрепараты. В этой области мозга находятся дофаминовые, эндорфиновые, серотониновые и нейрокининовые рецепторы, которые являются мишенями для профилактики и лечения CINV. До недавнего времени комбинация антагонистов рецепторов серотонина и ($5\text{-}HT_3$) и глюкокортикоида дексаметазона оставалась основной для профилактики и лечения

CINV, но эта комбинация не обладает достаточной эффективностью в профилактики отсроченной тошноты и рвоты, которая возникает через 24 часа от начала химиотерапии и может длиться несколько дней. Более десяти лет назад R.M. Navari с другими исследователями показал, что антагонисты рецепторов нейрокинина-1 (NK_1R) предупреждают и снижают тяжесть CINV [12]. Современные рекомендации по предупреждению тошноты и рвоты от химиотерапии рекомендуют использовать антагонисты NK_1R в острой и отсроченной фазах CINV [1–5].

NK_1 рецепторы в патогенезе эметического синдрома. Патогенез рвоты изучен достаточно полно, однако детальные механизмы, лежащие в основе тошноты, дискутабельны. Это связано прежде всего с тем, что как в эксперименте на лабораторных животных, так и в клинической практике рвоту можно оценить объективно, в то время как тошнота является субъективным компонентом эметогенных реакций.

По современным представлениям, тошнота и рвота реализуются на двух уровнях: центральном и периферическом. Рвота является рефлексом, который интегрирует висцеральные афферентные и эфферентные пути в так называемом рвотном центре. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Этот центр получает импульсы от различных афферентов, в том числе от периферических структур желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 6].

Основные нейротрансмиттеры, которые принимают участие в развитии рвоты – это серотонин, дофамин и субстанция Р. Важным медиатором в механизме развития рвоты является серотонин, который взаимодействует с периферическими и центральными серотониновыми $5HT_3$-рецепторами. Серотонин и некоторые другие трансмиттеры освобождаются из энтерохромаффинных клеток ЖКТ и окончаний чувствительных нервов под действием токсичных веществ (например, химиотерапевтических противоопухолевых препаратов) или радиации. Рецепторы этих нейротрансмиттеров находятся не только в рвотном центре, но и в триггерной зоне рвотного центра (*area postrema).* Рецепторы зоны-триггер могут воспринимать и гуморальные факторы, циркулирующие в крови, так как эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [18].

Субстанция Р-нейропептид, который обнаружили в 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum, реализует своё действие через нейрокининовые рецепторы. Субстанция Р (SP) относится к тахикининам, состоит из 11 аминокислот и участвует во многих процессах в организме человека: кровотворении, микропроницаемости сосудистого русла, заживлении ран, нейрогенном воспалении, миграции лейкоцитов, выживаемости клеток и метастатической диссеминации. Представителями семейства тахикининов кроме субстанции Р (SP) являются нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKB). SP и нейрокинин А кодируется геном TAC1, а нейрокинин В кодируется геном TAC3 [7]. Рецепторы нейрокинина были разделены на три типа в соответствии с их аффинными лигандами NK1, NK2, NK3. Порядок аффинности рецепторов тахикинина по его агонистам таков: а) рецептор NK_1: SP> NKA> NKB; б) рецептор NK_2: NKA> NKB> SP; в) рецептор NK_3: NKB> NKA> SP. Все три рецептора тахикинина связаны с G-белком, они присутствуют как на периферии, так и в ЦНС и опосредуют различные фармакологические эффекты. Рецепторы тахикинина

распределены неравномерно. Рецепторы NK_1 и NK_3 находятся в нервной системе и периферических тканях, а рецептор NK_2 обнаруживается только в периферических тканях (почки, легкие, плацента и скелетная мускулатура) [4, 7, 14, 17, 18]. NK_1 рецепторы и его агонист SP вовлечены во многие физиологические и патологические функции, такие как боль, воспаление, депрессия, эмоции, зуд, прогрессирование рака и рвота. NK_1 рецепторы и субстанция Р были обнаружены в областях мозга, участвующих в рвотном рефлексе, *area postrema,* ядре солитарного тракта и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва [7, 18].

Агонисты NK_1 рецепторов участвуют в развитии тошноты и рвоты у человека и животных. Как периферические (блуждающий нерв и глоссофарингеальный нерв), так и центральные (кортикальные и мозжечковые) пути могут активировать ядра в стволе головного мозга и вызывать последовательность событий, которые ведут к возникновению рвоты. Считается, что антагонисты рецепторов серотонина 5-HT_3 оказывают своё действие преимущественно на периферические терминали блуждающего нерва в желудочно-кишечном тракте и на хеморецепторы в триггерной зоне, которая расположена в *area postrema* вне гематоэнцефалического барьера. Таким образом, антагонисты 5-HT_3 рецепторов блокируют эффекты серотонина, высвобождающего под действием химиопрепаратов. От хеморецепторов триггерной зоны сигналы идут в другую область, ядро солитарного тракта в стволе головного мозга, который также получает рвотные стимулы от высших мозговых центров (вестибулярных и корковых) и афферентов из желудочно-кишечного тракта, создаются паттерны активности в этой области мозга, которые обуславливают развитие тошноты и рвоты при химиотерапии [5–7,18]. В настоящее время использование антагонистов NK_1 рецепторов является одним из перспективных методов лечения и профилактики рефрактерной и отсроченной тошноты и рвоты при химиотерапии. В современных рекомендациях для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией у онкологических больных, применяются все три группы препаратов: антагонисты нейрокининовых рецепторов, антагонисты серотониновых рецепторов и глюкокортикоидные препараты в различных комбинациях и режимах [1–3].

В России зарегистрированы три препарата антагонистов NK_1 рецепторов: апрепитант, его водорастворимая форма для инъекций фосапрепитант и комбинированный препарат НЕПА, который состоит из антагониста NK_1 рецептора – нетупитанта и антагониста 5-HT_3 рецептора палоносетрона.

Апрепитант/фосапрепитант. Апрепитант – селективный, высокоаффинный антагонист человеческого NK_1 рецептора (имеет небольшое сродство к 5-HT_3-рецепторам), который применяется в клинической практике дольше других антагонистов нейрокинина. Первоначально апрепитант был разработан как антидепрессант, но клинические испытания не выявили у него антидепрессивного действия в нетоксических дозировках [6, 17].

В доклинических исследованиях апрепитант предотвращал рвоту, вызванную цисплатином, за счет центрального механизма действия. Центральное действие апрепитанта характеризовалось достаточно большой продолжительностью, причем он ингибировал как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванную химиотерапевтическими противоопухолевыми агентами (цисплатином), а также повышал противорвотный эффект антагонистов 5-HT_3-рецепторов (ондансетрона) и кортикостероидов (дексаметазона) [2, 6].

Апрепитант был одобрен FDA в 2003 г. для лечения и профилактики рвоты и тошноты у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. В России он зарегистрирован с 2010 г. В настоящее время официальными показаниями для апрепитанта являются тошнота и рвота, вызванная химиотерапией, а также послеоперационная тошнота и рвота. Препарат характеризуется хорошей биодоступностью при пероральном приеме (60–65%) и достаточно длительным периодом полувыведения (9–13 ч), что позволяет применять его внутрь однократно в сутки. Апрепитант активно метаболизируется в печени системой микросомальных ферментов, на большей части с участием изоферманта цитохрома P-450 CYP3A4. Выводится из организма преимущественно в виде метаболитов с калом, так что даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не требуется коррекция режима дозирования. Однако при применении апрепитанта следует учесть риск лекарственных взаимодействий, который может реализоваться не только на уровне микросомального метаболизма, но и связывания с белками плазмы крови, поскольку этот препарат имеет связь с белками плазмы более 90%.

Апрепитант является умеренным ингибитором фермента CYP3A4, а после трехдневного применения он вызывает индукцию фермента CYP2C9 и в меньшей степени – CYP3A4. Апрепитант может вступать в лекарственное взаимодействие с препаратами, являющими субстратами вышеназванных ферментов. Наиболее важные взаимодействия апрепитанта с другими лекарственными средствами, которые часто встречаются у онкологических больных (противорвотные, обезболивающие, антикоагулянты, цитостатики и психоактивные препараты), приведены в таблице [19].

Лекарственные взаимодействия апрепитанта с лекарственными средствами, часто назначаемыми онкологическим больным

Препарат - субстрат CYP450	Фармакокинетическое взаимодействие	Клиническая значимость
Дексаметазон	увеличение AUC в 2,2 раза	снижение дозы на 50%
Ондансетрон (субстрат CYP3A4, CYP1A2 и CYP2D6)	не наблюдается	коррекции дозы не требуется
Циклофосфамид	замедление метаболизма, образование активного метаболита	коррекции дозы не требует
Иринотекан	незначительное увеличение максимальной концентрации и активного метаболита	коррекции дозы не требует
Эрлотиниб	увеличение в 2 раза концентрации в сыворотке	увеличение токсичности и эффективности. Снижение дозы
Оксикодон	значительное увеличение AUC оксиморфона (активного метаболита)	мониторинг за адверсивными реакциями, возможно коррекция дозы
Этинилэстрадиол и норэтиндрон	значительное снижение AUC (>60%) за счет индукции CYP3A4	рекомендован альтернативный метод контрацепции
Кветиапин	повышение концентрации в плазме	выраженная сонливость, требуется снижение дозы
Варфарин (субстрат CYP2C9)	снижение МНО на 14%	мониторинг МНО в течение 2-3 недель после введения апрепитанта

Фосапрепитант является водорастворимым фосфорилированным пролекарством апрепитанта для внутривенного введения. В организме фосапрепитант трансформируеся до апрепитанта [5, 11, 16].

В клинических испытаниях апрепитант и фосапрепитант продемонстрировали более высокие показатели полного ответа (отсутствие отсроченной рвоты) в режимах фармакотерапии, включающих эти лекарственные препараты в дополнение к антагонистам 5-HT_3 рецепторов и кортикостероидам в сравнении со стандартными схемами лечения (55–75% *vs.* 47–61%). Метаанализ 17 рандомизированных контролируемых исследований пациентов, получающих высоко- и среднеэметогенную химиотерапию, продемонстрировал, что добавление апрепитанта или фосапрепитанта значительно улучшает показатели – снижает частоту рвоты, рвотных позывов, использование дополнительных противорвотных средств в сравнении со стандартной терапией [11]. В частности, для апрепитанта частота полного ответа (отсутствие рвоты) составила 64% против 50% при проведении стандартного лечения, включающего ондансетрон и дексаметазон. Метаанализ также показал, что режимы, включающие антагонисты NK_1 рецепторов, превосходят стандартные схемы лечения в отношении тошноты (отсутствие существенной тошноты в острой и отсроченной фазах) [13, 16].

Апрепитант/фосапрепитант были оценены в клинических исследованиях у пациентов с колоректальным раком, получавших оксалиплатин. Женщины, получавшие апрепитант, показали лучшие результаты по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе [5]. Фосапрепитант в дозе 150 мг внутривенно однократно до операции показал более высокую эффективность в предотвращении рвоты после операции с использованием общих анестетиков по сравнению с таковой при применении внутривенного ондансетрона в дозе 4 мг [11].

Ролапитант. В 2015 г. получил одобрение FDA новый антагонист NK_1 рецепторов ролапитант для профилактики тошноты и рвоты на фоне противоопухолевой химиотерапии. Ролапитант имеет более длительный период полувыведения (около 180 ч) и в соответствии с его фармакокинетическим профилем показывает более высокую эффективность в предотвращении как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты. В фазе III клинических испытаний на 1087 пациентах, которые получали высокоэметогенную химиотерапию на основе цисплатина, сравнивали эффективность схемы ролапитант–гранисетрон–дексаметазон со схемой плацебо–гранисетрон–дексаметазон. При анализе исследования в группах пациентов, получавших ролапитант, были более высокие показатели эффективности по сравнению с аналогичным показателем в группе без ролапитанта [8, 15].

Ролапитант является субстратом фермента CYP3A4 и выводится через печень. Период полувыведения составляет около семи дней. Ролапитант умеренно ингибирует фермент CYP2D6, а также ингибирует переносчик P-гликопротеина (P-gp) и переносчик белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Следует избегать совместный прием ролапитанта с пимозидом или тиоридазином из-за удлинения интервала QT, что чревато фатальным нарушением ритма. Кроме того, не рекомендуется совместный прием ролапитанта с дигоксином (субстрат P-gp) и метотрексатом, топотеканом и розувастином (субстраты BCRP). Сильные индукторы CYP3A4 могут снизить эффект ролапитанта [8].

Нетупитант+палоносетрон (НЕПА). НЕПА – фиксированная комбинация нетупитанта и полоносетрона, воздействующая на патогенез рвоты, связанный с возбуждением как NK_1-, так и 5-HT_3-рецепторов, получившая недавно одобрение FDA. В России эта лекарственная комбинация зарегистрирована под торговым названием «Акинезио».

Нетупитант способен длительно связываться с NK_1 рецепторами (период полувыведение – 90 ч). Палоносетрон и нетупитант продемонстрировали синергизм в предотвращении рвоты, опосредованной субстанцией Р. По-видимому, это связано с тем, что палоносетрон может вызывать интернализацию NK_1 рецепторов и снижение их плотности на мембране клеток, что усиливает эффект нетупитанта [15].

В нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях была оценена эффективность НЕПА по сравнению с палоносетроном для профилактики рвоты, индуцированной химиотерапией. Пациенты, получавшие химиотерапию на основе цисплатина, были разделены на несколько групп и получали различные дозировки НЕПА. Во всех исследуемых дозах НЕПА показал превосходство в управлении тошнотой и рвотой по сравнению с использованием только палоносетрона. НЕПА был значительно эффективнее по сравнению с палоносетроном и по сравнению с апрепитантом и ондансетроном для всех вторичных конечных точек (отсутствие рвоты, отсутствие значительной тошноты и полная защита) [15]. Нетупитант может вступать в лекарственные взаимодействия. Препарат, являясь субстратом CYP3A4, способен ингибировать данную изоформу цитохрома Р-450, поэтому рекомендуется уменьшать дозу дексаметазона (также является субстратом CYP3A4) при комбинировании с нетупитантом. Взаимодействие с другими субстратами CYP3A4 (оральные контрацептивы, эритромицин, мидозолам) может приводить к увеличению концентрации последних в плазме крови [5, 6, 15].

Безопасность антагонистов NK_1 рецепторов. Как правило, антагонисты NK_1 рецепторов хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными реакциями группы препаратов, описанными в клинических исследованиях, были головная боль, усталость, запоры и нейтропения для ролапитанта. Следует отметить, что содержащий палоносетрон НЕПА в клинических исследованиях не вызывал удлинения интервала QT на ЭКГ, о котором сообщалось для некоторых антагонистов 5-HT_3 рецепторов [15]. Известно, что NK_1 рецепторы играют определенную роль в нейрогенном ответе на травму и его подавление может ослабить естественную защиту от инфекций, что может предрасполагать пациентов к большему риску заражения, однако частота и тяжесть инфекций не увеличивались с добавлением антагонистов NK_1 рецепторов [8, 15].

Дополнительные эффекты антагонистов NK_1 рецепторов. Субстанция Р имеет высокое сродство к NK_1 рецепторам, которые экспрессируются не только на нейронах ЦНС, но и на кератиноцитах, тучных клетках, фибробластах, эпидермальных дендритных клетках и эндотелиальных клетках. Активация NK_1 рецепторов на кератиноцитах и фибробластах стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1b и 8, а на тучных клетках приводит к их дегрануляции и выходу гистамина, лейкотриена B4, простагландина D2, фактора некроза опухоли и эндотелиального фактора роста сосудов. Эти цитокины вызывают расширение сосудов, которое сопровождается отеком, эритемой и зудом. Считается, что субстанция Р играет значительную роль в патогенезе зуда при псориазе, атопическом дерматите и холестатазе, поскольку повышенная экспрессия NK_1 рецепторов на кератиноцитах и увеличение сывороточного субстанции Р регистрируются у больных хроническим зудом [9, 14]. В исследованиях *in vitro* с использованием синовицитов больных ревматоидным артритом апрепитант ингибировал экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов [10].

В последнее время клиницисты также описывают противозудные эффекты антагонистов NK_1 рецепторов. В 2009 г. сообщалось, что апрепитант приводил к уменьшению зуда у трех пациентов с синдромом Сезари [9, 14]. Кроме того, апрепитант имел противозудный эффект у больных с Т-клеточной лимфомой кожи, уменьшал паранеопластический, медикаментозный, брахиорадиальный зуд [9].

Заключение. Внедрение антагонистов NK_1 рецепторов расширило выбор препаратов для профилактики тошноты и рвоты в клинической практике. Эти препараты наиболее эффективны в комбинации с антагонистами 5-HT_3 рецепторов и дексаметазоном, в особенности с целью снижения тошноты и рвоты в отсроченную фазу. Выбор конкретного препарата этой группы должен учитывать множество факторов: переносимость препарата, тип химиотерапии, побочные реакции на химиотерапию, возможность лекарственных взаимодействий.

Исследование новых функций NK_1 рецепторов обозначило новые перспективы использования антагонистов NK_1 рецепторов в клинической практике.

Литература

1. *Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Кагония Л.М., Королева И.А., Семиглазоа Т.Ю.* Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9, № 3s2. С. 566–575.

2. *Королева И.А., Копп М.В., Королева А.М.* Оценка эффективности апрепитанта для профилактики тошноты и рвоты у больных раком молочной железы // Медицинский совет. 2018. № 19. С. 116–121.

3. *Румянцев А.А., Глазкова Е.В., Насырова Р.Ю., Игнатова Е.О. и др.* Оланзапин и апрепитант в профилактике тошноты и рвоты: первые результаты рандомизированного исследования II фазы // Практическая онкология. 2018. Т. 19, № 4. С. 419–427.

4. *Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б., Манзюк Л.В., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю.* Профилактика тошноты и рвоты в онкологии // Клиническая онкогематология. 2016. Т. 9, № 1. С. 75–83.

5. *Aziz F.* Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med,* 2012, vol. 1, pp. 130–136.

6. *Bosnjak S.M., Gralla R.J., Schwatzberg L.* Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK_1) receptor antagonists. *Support Care Cancer*, 2017, vol. 25, pp. 1661–1671.

7. *Garcia-Recio S., Gascon P.* Biological and Fharmacological aspects of the NK1-receptor. *BioMed Research International,* 2015, Article ID 495704, 14 p. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2015/495704.

8. *Goldberg T., Cardinale S.* Rolapitant (Varubi) a substance P/neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacy and Therapeutics,* 2017, vol. 42, no. 3, pp. 168–172.

9. *He A., Alhariri J.M., Sweren R.J. et al.* Aprepitant for the treatment of chronic refractory pruritus. *BioMed Research International*, 2017, Article ID 4790810, 6 p. DOI: https//doi.org/10.1155/2017/4790810.

10. *Liu X., Zhu Y., Zheng W., Qian T. et al.* Antagonism of NK-1R using aprepitaant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 1628–1634.

11. *Murakami C., Kakuta N., Kume K., Sakai Y., Kasai A. et al.* A Comparison of Fosaprepitant and Ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. *BioMed Research International,* 2017, Article ID 5703528, 5 p.

12. *Navari R.M.* Aprepitant: a nerokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev. Anticancer Ther.,* 2004, vol.4, no. 5, pp. 715–724.

13. *Patel P., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Lee L.* Dupuis. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *British journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 83, pp. 2148–2162.

14. *Pojawa-Golab M., Jaworecka K., Reich A.* NK-1 receptor antagonists and Pruritus: review of current literature. *Dermatol. Ther (Heidelb)*, 2019, vol. 9, pp. 391–405.

15. *Rojas C., Slusher B.S.* Mechanisms and latest clinical studies of new NK_1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer Treatment Reviews*, 2015, vol. 41, pp. 904–913.

16. *Ruhlmann C.H., Christensen T.B., Dohn L.H., Paludan M.* Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomized, placebo-controlled, double, phase 3 trial. *Lancet Oncol*., 2016, vol. 17, pp. 509–518.

17. *Sandweiss J.A. Vanderah T.W.* The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Substance Abuse and Rehabilitation,* 2015, no. 6, pp. 93–102.

18. *Saito R.*, *Takano Y., Kamiya H.* Roles of substance P and NK_1 receptor in brainstem in the development of emesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2003, vol. 91, pp. 87–94.

19. *Schoffelen R., Lankheet A.G., van Herpen C.M.L. et al.* Drug-drug interactions with aprepitant in antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *The Netherlands Journal of Medicine,* 2018, vol. 76, no. 3, pp. 109–114.

ШУМИЛОВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА – старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadezhdaparadine@yandex.ru).

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

Nadezhda A. SHUMILOVA, Svetlana I. Pavlova

ANTAGONISTS OF NEUROKININ RECEPTORS: THEIR USE IN CLINICAL PRACTICE AND NEW PERSPECTIVES

Key words: *NK_1 neurokinin receptors, antiemetic agents, aprepitant, rolapitant, fosaprepitant, netupitant.*

Vomiting and nausea can develop when various factors affect the human body. Taking certain xenobiotics, including medications such as antitumor chemotherapeutic agents and anaesthetic agents, causes nausea and vomiting. In addition, these symptoms may develop in kinetoses (motion sickness). But if nausea and vomiting in kinetoses are often successfully stopped by antihistamines, then the symptoms and signs induced by chemotherapy are controlled worse. To prevent nausea and vomiting induced by chemotherapy, $5HT_3$ serotonin receptor antagonists and glucocorticoids are used. As practice shows, these drugs are good at controlling acute nausea and vomiting, but they do not successfully control delayed nausea and vomiting, which develops on the 2-3 day after chemotherapy. A new class of antiemetic drugs – antagonists of NK_1 receptors – more effectively controls delayed nausea and vomiting caused by chemotherapy. The article describes the role of neurokinin receptors and their antagonists in the development of emetogenic effects, provides additional pharmacological effects of this group of drugs, discusses their effectiveness and safety.

References

1. Vladimirova L.U., Gladkov O.A., Kogonij L.M., Koroleva I.A., Semiglazova T.U. *Prakticheskie rekomendacii po profilaktike v lecheniu toshnoty I rvoty u onnkologicheskikh bolnykh* [Practicfl recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients] *Zlokachestvennie opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO,* 2019, vol. 9, no. 3s2, pp. 566–575.

2. Koroleva I.A., Kopp M.V., Koroleva A.M. *Otsenka effektivnosti aprepitanta dlya profilaktiki toshnoty i rvoty* [Evaluation of the effectiveness of aprepitant for prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer]. *Medicinskiy sovet,* 2018, no. 19, pp. 116–121.

3. Rumyancev A.A., Glazkova E.V., Nasyrova R.U. et al. *Olanzapin I aprepitant v profilaktike toshnoty i rvoty: pervye rezultaty randomizirovannogo issledovaniay II fazy* [Olanzapine versus aprepitant in patients receiving high-emetogenic chemotherapy: interim analysis of randomized phase II trial]. *Praktichskaya onkologiya*, 2018, vol. 19, no. 4, pp. 419–427.

4. Snegovoi A.V., Larionova I.B., Kononenco I.B. et al. *Profilaktika toshnoty I rvoty v onkologii* [Prevention of nausea and vomiting in oncology]. *Klinicheskaya onkogematologiya*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 75–83.

5. Aziz F. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med,* 2012, no. 1, pp. 130–136.

6. Bosnjak S.M., Gralla R.J., Schwatzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK_1) receptor antagonists. *Support Care Cancer*, 2017, vol. 25, pp. 1661–1671.

7. Garcia-Recio S., Gascon P. Biological and Fharmacological aspects of NK1-receptor. *BioMed Research International,* 2015, Article ID 495704, 14 pp. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2015/495704.

8. Goldberg T., Cardinale S. Rolapitant (Varubi). A Substance P/Neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacy and Therapeutics,* 2017, vol. 42, no. 3, pp. 168–172.

9. He A., Alhariri J.M., Sweren R.J. et al. Aprepitant for the treatment of chronic refractory pruritus. *BioMed Research International,* 2017, Article ID 4790810, 6 p. DOI: https//doi.org/10.1155/2017/4790810.

10. Liu X., Zhu Y., Zheng W., Qian T. et al. Antagonism of NK-1R using aprepitaant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 1628–1634.

11. Murakami C., Kakuta N., Kume K., Sakai Y., Kasai A. et al. A Comparison of Fosaprepitant and Ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. *BioMed Research International*, 2017, article ID 5703528, 5 p.

12. Navari R. M. Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther.,* 2004, vol. 4, no. 5, pp. 715-724.

13. Patel P., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Lee L. Dupuis. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *British journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 83, pp. 2148–2162.

14. Pojawa-Golab M., Jaworecka K., Reich A. NK-1 receptor antagonists and Pruritus: review of current literature. *Dermatol. Ther (Heidelb)*, 2019, vol. 9, pp. 391–405.

15. Rojas C., Slusher B.S. Mechanisms and latest clinical studies of new NK_1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer Treatment Reviews*, 2015, vol. 41, pp. 904–913.

16. Ruhlmann C.H., Christensen T.B., Dohn L.H., Paludan M. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomized, placebo-controlled, double, phase 3 trial. *Lancet Oncol*., 2016, vol. 17, pp. 509–518.

17. Sandweiss A.J., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Substance Abuse and Rehabilitation,* 2015, no. 6, pp. 93–102.

18. Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK_1 receptor in brainstem in the development of emesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2003, vol. 91, pp. 87–94.

19. Schoffelen R., Lankheet A.G., van Herpen C.M.L. et al. Drug-drug interactions with aprepitant in antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *The Netherlands Journal of Medicine,* 2018, vol. 76, no. 3, pp. 109–114.

NADEZHDA A. SHUMILOVA – Senior Lecturer, Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (nadezhdaparadine@yandex.ru).

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

Содержание номера

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.Г. Денисова, Э.Н. Васильева, Е.Н. Грузинова, Е.А. Денисова, Л.П. Романова
ОСОБЕННОСТИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА
И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ 1

В.Н. Диомидова, И.Н. Абызов, С.А. Анюров, Е.А. Разбирина, Н.В. Фёдорова
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОТЛОЖНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПРИ ОКАЗАНИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТРАВМАХ 8

О.В. Краля
ДИСТАНЦИОННОЕ ОКАЗАНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТАМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19..... 15

И.В. Матошина, О.В. Краля
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ
ОСНОВНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОГРАНИЧНЫХ
ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗАЦИИ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ДИСТАНЦИОННОМ ФОРМАТЕ 23

Ю.Е. Разводовский, А.В. Голенков
МАКРОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
И ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В РОССИИ 36

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.Ю. Ильина, С.П. Сапожников, В.А. Козлов, И.М. Дьячкова, В.С. Гордова
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СУЛЬФАТИРОВАНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК 43

Н.В. Налимова
ОСОБЕННОСТИ САМОПОДДЕРЖАНИЯ ЦЕНОПОПУЛЯЦИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РОДА *HYPERICUM* L. В ЧУВАШИИ 54

ОБЗОРЫ

А.В. Голенков, Т.А. Илехметова, К.В. Павлова, А.Д. Петрова
ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 68

Н.А. Шумилова, С.И. Павлова
АНТАГОНИСТЫ НЕЙРОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ:
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ..... 91