

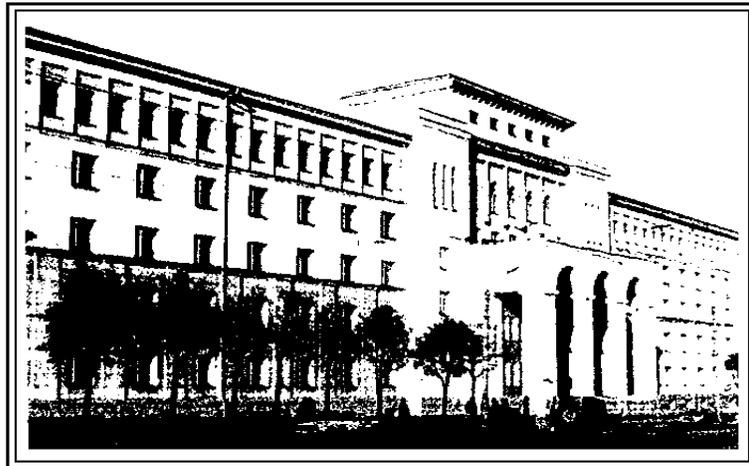
ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 14, №1

2015



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2015, Т.14, №1**

**Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.

ISSN 2225-6016

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) в 2011 г.

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Key title: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii
Abbreviated key title: Vest. Smol. gos. med. akadem.

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленский государственный медицинский университет
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
e-mail: normaSGMA@yandex.ru, vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 20.03.2015 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:
в ООО «СГТ»**

214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; В.А. Переверзев, докт. мед. наук (Минск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доцент; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; С.В. Сехин, канд. мед. наук, доцент; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Л.В. Тихонова, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; Е.А. Федосов, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

Редакционный совет:

А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); В.А. Глотов, докт. мед. наук, профессор; А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Демидкин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор; О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург);

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников – <http://www.sgma.info>

**К 95-летию
Смоленской государственной медицинской академии**

СОДЕРЖАНИЕ

- Обращение ректора СГМУ И.В. Овагина к читателям журнала 5
- Отвагин И.В., Козырев О.А. Смоленская государственная медицинская академия – прошлое и настоящее 7
- Остапенко В.М., Нагорная С.В. Славные страницы истории: к юбилею Смоленской государственной медицинской академии 14
- Отвагин И.В., Бекезин В.В., Петров В.С. Смоленская государственная медицинская академия в реализации научных платформ медицинской науки на современном этапе развития 19
- Отвагин И.В., Бекезин В.В., Петров В.С. Итоги научно-исследовательской и инновационной деятельности в Смоленской государственной медицинской академии за 2010-2014 годы 23

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Пашко А.Ю., Бартош А.Н., Бушма М.И. Структурно-метаболические и функциональные нарушения в печени крыс с тетрахлорметановым гепатозо гепатитом и их коррекция «Тауцин» 27
- Фролова А.В., Смыслов Г.И., Мoryганов А.П., Дубина И.Н. Биологическая активность инновационных перевязочных средств на основе короткого льняного волокна 33
- Фролова А.В., Сенькович С.А., Плотников Ф.В. Новые антимикробные агенты, способные разрушать матрикс биопленок 41

ОБЗОРЫ

- Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева О.А. Фармакологическая коррекция острой экзогенной гипоксии антигипоксантами 46

CONTENTS

- Adress of the SSMU rector I.V. Otvagin to readers of the journal 5
- Otvagin I.V., Kozyrev O.A. Smolensk state medical academy. Its past and present 7
- Ostapenko V.M., Nagornaya S.V. The gloriosus hisory pages: to the Smolensk state medical academy anniversary 14
- Otvagin I.V., Bekezin V.V., Petrov V.S. Smolensk state medical academy in implementing the scientific platform of medical science at the present stage of development 19
- Otvagin I.V., Bekezin V.V., Petrov V.S. Results of research and innovation in Smolensk state medical academy for the years 2010-2014 23

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Pashko A.U., Bartosh A.N., Bushma M.I. Structural, metabolic and functional disturbances in the liver of rats with tetrachlormethane-induced hepatosohepatitis and their correction by «Taucin» 27
- Frolova A.V., Smyslov G.I., Moryganov A.P., Dubina I.N. Promising short flax fiber at the development of modern biologically active dressings 33
- Frolova A.V., Senkovich S.A., Plotnikov F.V. New antimicrobial agent capable of destroying biofilms matrix 41

REVIEWS

- Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva O.A. Pharmacological correction of acute exogenous hypoxia by antihypoxants 46

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., 72
Тапальский Д.В., Азизов И.С. Независимое
приобретение резистентности к хинолонам у
клонально-родственных нозокомиальных штаммов
Salmonella Typhimurium вследствие гипер-
мутабельности

ОБЗОРЫ

Тарасенко Л.А., Шиманец С.В., Дударев В.С., 80
Зеленкевич А.С., Переверзев В.А. Хронический
Helicobacter Pylori ассоциированный гастрит и его роль
в развитии рака желудка

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

Кисилёва А.Н., Лопашин П.М., Нивеницын Э.Л. 87
Обоснование структуры системы управления качеством
образования в Смоленской государственной
медицинской академии

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Kozyreva V.K., Edelstein M.V., Kozlov R.S., Tapalski
D.V., Azizov I.S. Independent acquisition of quinolone
resistance in clonally related nosocomial strains of
Salmonella Typhimurium due to hypermutability

REVIEWS

Tarasenka L.A., Shymanets S.V., Dudarev V.S.,
Zelenkevich A.S., Pereverzev V.A. Chronic *Helicobacter*
Pylori gastritis and its role in gastric cancer development

EDUCATION PROCESS

Kisilyova A.N., Lopashinov P.M., Nivenitsyn E.L. The
formation of quality management system of education in
the Smolensk state medical academy

**К 95-летию
Смоленской государственной медицинской академии**



**Уважаемые читатели журнала
«Вестник Смоленской государственной
медицинской академии»!**

Смоленской государственной медицинской академии 95 лет. В этой славной дате отражаются как история нашего вуза, так и судьбы людей, чьи имена золотыми буквами вписаны в его историю. Несомненно, состоявшееся решение Министерства здравоохранения Российской Федерации о переименовании академии в университет (приказ Минздрава России № 56 от 16.02.2015 г.) накануне юбилейной даты было обусловлено высокими достижениями нашего вуза.

Путь от медицинского факультета Смоленского университета, начавшийся в далеком 1920 году, до Смоленского государственного медицинского университета сегодня отмечен яркими событиями, запечатлевшими периоды становления и развития вуза: тяжелые времена гражданской войны и первый выпуск врачей в 1925 г., создание Смоленского государственного медицинского института и Великая Отечественная война, послевоенное

возрождение вуза и строительство медицинского городка. Наш вуз – это академические традиции и научные школы, известные в России и за рубежом, это накопленный опыт научной, педагогической и лечебной деятельности. И, конечно же, это люди – выдающиеся педагоги и ученые, сотрудники вуза, посвятившие свои жизни воспитанию многих поколений врачей, внесшие значительный вклад в развитие здравоохранения. Мы свято чтим их память. С любовью и благодарностью вспоминаем их имена: А.Т. Бусыгин, Г.Г. Дубинкин, А.Н. Картавенко, В.Г. Молотков, К.А. Нижегородцев, А.А. Оглоблин, А.Т. Петряева, М.З. Попов, К.В. Пунин, Г.М. Стариков, Л.А. Шангина, В.А. Юденич и многие другие.

Смоленская государственная медицинская академия (ныне университет) – сегодня один из ведущих медицинских вузов России, с богатейшим опытом и традициями подготовки, профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей и провизоров. Научно-методический уровень учебно-воспитательного процесса соответствует качественной подготовке кадров, позволяет уверенно двигаться вперед, достойно отвечая требованиям времени. Шесть факультетов академии (лечебный, педиатрический, стоматологический, фармацевтический, высшего сестринского образования, психологосоциальный) обеспечивают подготовку высококвалифицированных специалистов по программам бакалавриата и специалитета.

По 68 специальностям обучаются слушатели факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, на факультете иностранных учащихся проходят обучение более 850 студентов из стран ближнего и дальнего зарубежья. Выпускники академии продолжают свое обучение в клинической интернатуре (31 специальность) и в клинической ординатуре (48 специальностей). В аспирантуру вуз осуществляет набор по 43 научным специальностям. Сегодня в академии обучаются на бюджетной форме 27 очных и 25 заочных аспирантов. На этапе поступления в академию работает центр довузовской подготовки.

Академия гордится своими выпускниками. Среди них врачи практического звена и ученые, организаторы здравоохранения и работники высшей школы. Тысячи специалистов трудятся в самых разных уголках Смоленской области, всей нашей страны и мира.

Широкую известность в России и за рубежом получили научные достижения ученых академии в исследовании проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний, использования

малоинвазивных технологий в хирургии, проблемы антибиотикорезистентности и оптимизации антибактериальной терапии. Важные научные успехи связаны, в первую очередь, с деятельностью научных подразделений вуза: НИИ антимикробной химиотерапии, проблемной научно-исследовательской лабораторией «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», научно-исследовательским центром.

Мы смело смотрим в будущее, опыт и традиции органично сочетаем с инновациями и информационными технологиями сегодняшнего дня. Задача будущих поколений – оценить эту работу.

*С уважением,
Ректор Смоленской государственной
медицинской академии*



И.В. Отвагин

УДК 61:378(07.07)

СМОЛЕНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ – ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ
© Отвагин И.В., Козырев О.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье освещена история становления Смоленской государственной медицинской академии как одного из ведущих медицинских вузов России.

Ключевые слова: Смоленская государственная медицинская академия, образовательный процесс, кафедра, медицинская наука

SMOLENSK STATE MEDICAL ACADEMY. ITS PAST AND PRESENT

Otvagin I.V., Kozyrev O.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Stages of the development of the Smolensk State Medical Academy as one of the leading Russian medical institutions are observed in the article.

Key words: Smolensk State Medical Academy, educational process, department, medical science.

Датой рождения Смоленской государственной медицинской академии можно считать 4 апреля 1920 года, когда было принято решение о создании медицинского факультета при Смоленском университете.

В эти годы проблема недостатка врачей в связи с Первой мировой и гражданской войнами, последствиями революционных событий 1917 г. стояла весьма остро. К началу 1920 г. только на Восточном фронте погибло от 30 до 80% медицинского персонала.

Положение в Смоленской губернии с 1914 по 1920 г. оставалось крайне тяжелым. Кроме продовольственных, топливных, транспортных проблем большую угрозу представляли эпидемии сыпного и брюшного тифа, сифилиса и других инфекционных заболеваний. При этом здесь на протяжении 1918-1920 гг. были проведены четыре мобилизации в Красную Армию, после чего учреждения здравоохранения остались практически без врачей.

В 1918 г. в Смоленске появляется несколько вузов, среди которых – государственный университет. Изначально было решено, что медицинский факультет обязательно будет в его составе.

Благодаря твердой позиции совета профессоров Смоленскому университету удалось избежать одной из ошибок подобных ему учебных заведений, образованных в стране в этот период, – перегруженности множеством факультетов. На протяжении 1919 г. продолжалась подготовительная работа по открытию медицинского факультета, поиск для него профессорско-преподавательских кадров.

Уже в период организации медицинского факультета (1919-1923) большинство кафедр возглавили по-настоящему опытные и знающие специалисты – ученые и педагоги. Так, организатором и первым профессором кафедры анатомии в 1920 г. явился один из крупнейших специалистов того времени, профессор Московского университета П.И. Карузин. Его преемником – еще один ученик профессора П.Ф. Лесгафта – В.В. Бутыркин. Первым деканом медицинского факультета Смоленского государственного университета и профессором кафедры микробиологии стал ученик Г.Н. Габричевского – Б.Л. Пацевич, который, будучи помощником директора первого в стране Московского бактериологического института, переехал в 1911 г. в Смоленск, чтобы организовать здесь подобное учреждение. Кафедру физиологии возглавил ученик Н.Е. Введенского – Д.С. Воронцов. Кафедры факультетской и оперативной хирургии возглавил ученик профессора С.И. Спасокукоцкого – Б.Э. Линберг. Руководителями трех терапевтических кафедр стали ученики профессора М.В. Яновского – Г.Я. Гуревич, А.И. Иванов, К.В. Пунин.

Первый профессорско-преподавательский состав медицинского факультета Смоленского университета отличался той особой «кастовостью», которая всегда объединяла русских врачей-интеллигентов. Делалось все возможное, чтобы сохранить коллектив. Профессиональная солидарность профессоров и преподавателей позволяла вести достаточно жесткую политику в отношении вмешательства в деятельность вуза представителей студенчества, местных органов власти.

В результате установившегося на факультете правила – заниматься со способными студентами, отбирая таких для работы на кафедре уже с первых курсов, профессора медицинского факультета Смоленского университета готовили собственные преподавательские кадры. Так в первые годы они подготовили несколько будущих ученых-педагогов: заведующий кафедрой анатомии профессор В.В. Бутыркин – профессоры И.М. Воронцова и В.А. Юсина, профессор И.О. Михайловский – гистологов Л.И. Фалина и В.В. Анисимову, профессор-физиолог Д.С. Воронцов – Н.А. Юденича, П.О. Макарова, профессор кафедры микробиологии Б.Л. Пацевич – будущего заведующего той же кафедрой В.А. Юденича.

Славные традиции, сформировавшиеся и заложенные в основу деятельности медицинского факультета Смоленского государственного университета в результате поистине героических усилий его первых профессоров, позволили пережить трудности этапа становления и оказаться в середине 1930-х годов среди крупнейших высших медицинских школ СССР.

1924 г. стал критическим в жизни медицинского факультета. Трижды факультет закрывали, а затем открывали вновь. Такая же судьба постигла в это время многие вузы страны. Смоленск принимал не закончивших образование студентов-медиков с ликвидированных медицинских факультетов Ярославского, Симферопольского, Свердловского и других университетов. Из 228 человек, набранных в 1924 г., 128 были переведены из других вузов. В 1925 г. состоялся первый выпуск студентов медицинского факультета Смоленского государственного университета: 26 мужчин и 54 женщины. В это время на факультете функционировали уже 35 кафедр с лабораториями.

В 1930 г. в соответствии с правительственным решением Смоленский государственный университет разделился на два отраслевых вуза – педагогический и медицинский институты. Последний перешел в систему Народного комиссариата здравоохранения. Так началась история Смоленского государственного медицинского института (СГМИ) как самостоятельного учебного заведения.

В первые годы своего существования институт имел один факультет – лечебно-профилактический с двумя отделениями – дневным и вечерним. К 1933 г. организованы два новых факультета: санитарно-профилактический с эпидемиологическим отделением и факультет охраны материнства и младенчества с двумя отделениями – педиатрическим и акушерско-гинекологическим. В этом году в стенах СГМИ обучались уже 910 студентов. Значительно улучшились учебная база института, бытовые условия проживающих в общежитиях студентов, более 90% студентов получали стипендии, выдавались единовременные пособия.

До 1938 г. институтом руководил первый директор – доцент Ф.С. Быков. Потом его сменил В.А. Батанов, который руководил вузом до 1950 г.

В 1930-е годы в Смоленском государственном медицинском институте имели место те же процессы, что были характерны для общественной жизни всей страны. Не обошли его стороной и политические репрессии, морально и физически убивавшие людей, калечившие судьбы семей, нанешие большой урон системе здравоохранения страны.

К 15-летней годовщине института на его кафедрах были подготовлены 30 аспирантов. Из числа ассистентов, обнаруживших успехи в научно-исследовательской работе, 11 стали доцентами, трое получили звание профессора. До 1935 г. в стенах института было выполнено 5 кандидатских диссертаций. С 1936 по 1941 г. (включительно) выполнены 34 кандидатские и 14 докторских диссертаций. К началу Великой Отечественной войны на двух факультетах Смоленского медицинского института – лечебном и педиатрическом – обучались 2635 студентов. На кафедрах преподавали 20 профессоров, докторов наук и более 40 кандидатов наук.

Великая Отечественная война прервала работу Смоленского государственного медицинского института. Ценное имущество вуза эвакуировали в город Саратов. Часть профессорско-преподавательского состава была направлена на работу в различные институты страны продолжать готовить врачебные кадры в тылу. Многие преподаватели и студенты ушли на фронт. Сотни выпускников, студентов, сотрудников и преподавателей вуза работали в медсанбатах и госпиталях, участвовали в сражениях, воевали в партизанских отрядах, погибали под обстрелами и на передовой.

Когда Красная Армия освободила Смоленск, обнаружилось, что за исключением главного здания, которое было взорвано, но не сгорело, учебная и общежитская базы медицинского института уничтожена. Полностью разрушенными оказались и здания большинства лечебных учреждений города, которые являлись клиническими базами. Весной 1944 г. отозванный из действующей армии В.А. Батанов приступил к восстановлению института. И уже осенью были возобновлены занятия не только на 1-м, но и на последующих курсах. Первый послевоенный выпуск врачей состоялся в июле 1945 г.

В 1950-е годы СГМИ возрождается как один из крупнейших медицинских вузов страны, выводит материально-техническую базу на современный уровень, делает уверенные шаги в научной и образовательной работе. В 1950 г. ректором СГМИ назначен доцент Г.М. Стариков, выпускник института, внесший большой вклад в развитие вуза, строительство учебных корпусов и общежитий. При его непосредственном участии открыты стоматологический и педиатрический факультеты, подготовительное отделение.

В 1978 г. на посту ректора Г.М. Старикова сменил Н.Б. Козлов (1924-2001), выпускник СГМИ (1952), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный профессор Смоленской государственной медицинской академии. При нем в 1980 г. в вузе открыта Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ).

В разные годы в Смоленском государственном медицинском институте учились и работали выдающиеся ученые, внесшие заметный вклад в дело развития отечественной медицины и здравоохранения, создавшие крупные российские школы, – заслуженные деятели науки Российской Федерации А.Т. Бусыгин, А.Т. Петряева, Н.Б. Козлов, Ю.Г. Новиков; награжденные орденом Ленина профессора А.А. Оглоблин, К.А. Нижегородцев, К.В. Пунин, В.А. Юденич, Л.А. Шангина; орденом Трудового Красного Знамени – профессора Г.Г. Дубинкин, В.Г. Молотков, М.З. Попов; орденом «Знак Почета» – профессора А.Н. Картавенко, С.М. Некрасов и многие другие.

В 1994 г. Государственный комитет Российской Федерации по высшему образованию преобразовал Смоленский государственный медицинский институт в Смоленскую государственную медицинскую академию (СГМА). При вузе открываются новые научные подразделения: в июне 1999 г. – Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИ АХ) (доктор медицинских наук, профессор Л.С. Страчунский), в апреле 2001 г. – Проблемная научно-исследовательская лаборатория клинической биофизики и антиоксидантной терапии (ПНИЛ).

С 1970-х годов до сегодняшнего дня СГМА является центром медицинской науки, подготовки врачебных кадров и лечебно-профилактической деятельности. Академия осуществляет подготовку врачей для Смоленской, Брянской, Калужской, Тульской, Орловской, Калининградской и других областей Российской Федерации, а также для зарубежных стран.

В 1995-2008 гг. пост ректора Смоленской государственной медицинской академии занимал В.Г. Плешков, выпускник СГМИ (1968), доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, Заслуженный работник высшей школы. С 2008 г. – президент СГМА.

Ныне ректор Смоленской государственной медицинской академии – Игорь Викторович Отвагин, доктор медицинских наук, профессор, избранный на этот пост в 2008 г.

Смоленская государственная медицинская академия имеет в своем составе 6 специализированных факультетов (лечебный, педиатрический, стоматологический, фармацевтический, психолого-социальный и высшего сестринского образования), а также факультет иностранных учащихся, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Обучение студентов проходит на 67 кафедрах вуза, расположенных на учебных базах академии и в лечебных учреждениях Смоленска.

Преподавание теоретических, гуманитарных и медико-биологических дисциплин ведется в 4 учебных корпусах, оборудованных современными техническими средствами. Академия имеет 5 благоустроенных общежитий, в том числе 4 студенческих и 1 для курсантов факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Клинические базы вуза оснащены современным лечебным и диагностическим оборудованием, что позволяет организовать учебный процесс на необходимом современном уровне.

Научная библиотека СГМА – одна из крупнейших в городе Смоленске. Ее фондом, насчитывающим более 560 тыс. экземпляров книг, пользуются более 6,5 тыс. читателей. В структуре библиотеки 3 отдела, 3 читальных зала, 3 абонемента. Библиотечный фонд комплектуется по отраслям знаний: медицина и прикладные науки – химия, физика, биология,

гуманитарные науки. Библиотека ежегодно выписывает более 200 наименований журналов на русском языке, имеются издания на других языках (английском, немецком, французском).

В академии работают 90 доктор наук и 337 кандидатов наук. Ученую степень имеют более 74% преподавателей. В числе сотрудников академии 2 заслуженных деятеля науки Российской Федерации, 6 заслуженных работников высшей школы Российской Федерации, 28 заслуженных врачей Российской Федерации, 1 почетный работник высшего профессионального образования, 72 профессора и 181 доцент; 46 человека награждены знаком «Отличнику здравоохранения».

Подготовка студентов в СГМА ведется по 7 направлениям: «лечебное дело» (декан – доктор медицинских наук, профессор С.Ю. Абросимов), «педиатрия» (декан – кандидат медицинских наук, доцент А.А. Тарасов), «стоматология» (декан – кандидат медицинских наук, доцент В.Г. Морозов), «фармация» (декан – доктор фармацевтических наук, доцент А.В. Крикова), «сестринское дело» (декан – доктор медицинских наук, профессор Л.А. Деев), «клиническая психология» и «социальная работа» (декан – доктор медицинских наук, доцент В.М. Остапенко). За 95 лет в вузе подготовлено свыше 30 тыс. врачей.

Большое внимание в академии уделяется учебному процессу (проректор по учебной и воспитательной работе доктор медицинских наук, профессор О.А. Козырев), который осуществляется под руководством Центрального методического совета. С 2008 г. функционирует методический отдел (кандидат медицинских наук, доцент М.А. Матусков). Особое значение придается внедрению в учебный процесс научно-исследовательской работы, современных интерактивных методов обучения, самостоятельной работе студентов. Кафедральными коллективами академии издаются учебники, учебные пособия, монографии, мультимедийные пособия, которые широко используются в учебном процессе. С 1997 г. в академии функционирует Центр довузовской подготовки (директор – А.Н. Майорова).

В СГМА проводится активная работа по повышению качества учебного процесса. Функционирует отдел качества образования (доктор медицинских наук, доцент Ю.И. Ломаченко). В 2014 г. в академии аккредитована система менеджмента качества образовательной деятельности.

Составной частью основной образовательной программы Смоленской государственной медицинской академии является учебная и производственная практика студентов (кандидат медицинских наук, доцент Н.А. Конышко). Заключены договоры о проведении производственной практики с региональными структурами управления здравоохранением Смоленской, Калужской, Брянской, Орловской и Калининградской областей. В рамках международного сотрудничества студенты проходят практику в лечебных учреждениях Польши, Германии, Италии, Франции, Сербии, Болгарии.

Информатизация образовательного процесса в СГМА необходимая составляющая модернизации образовательной деятельности, повышения конкурентоспособности академии и ее выпускников. Значительные изменения в корпоративной информационной системе связаны с приходом в вуз проректора по информационным технологиям доктора технических наук, профессора П.М. Лопашинова

Тесное взаимодействие академии со структурами практического здравоохранения закреплено договорами о совместной работе (проректор по совместной работе с практическим здравоохранением и последипломному образованию доктор медицинских наук, профессор Д.В. Нарезкин). Такая деятельность является необходимым условием совершенствования специализированной помощи населению, с привлечением высококвалифицированных кадров клинических кафедр с одной стороны и основой обеспечения учебного процесса в медицинском вузе и повышения качества подготовки специалистов-медиков на базе современных многопрофильных медицинских учреждений с другой стороны. Выпускники вуза имеют возможность дальнейшего обучения в клинической интернатуре и ординатуре.

Совместная работа с органами здравоохранения предусматривает: участие в реализации «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» в Смоленской области; оказание специализированной помощи взрослому и детскому населению; подготовку и усовершенствование медицинских кадров; работу по сертификации врачей; совместное проведение научных разработок и их реализацию в практическом здравоохранении; развитие специализированной помощи; участие в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».

Для реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ФПК и ППС) (декан – доктор медицинских наук, доцент В.Р. Шашмурина) Смоленской государственной медицинской академии организованы циклы переподготовки специалистов и повышения квалификации врачей, внесены

изменения и дополнения в учебно-производственные планы в соответствии с учебными программами, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Подготовка научных кадров высшей квалификации проводится через аспирантуру или соискательство по 36 научным специальностям (проректор по научной работе доктор медицинских наук, профессор В.В. Бекезин). Планирование научно-исследовательских работ аспирантов и соискателей ученых степеней осуществляется по 9 научным направлениям: материнство и детство (доктор медицинских наук, профессор А.Н. Иванян), иммунология, иммунопатология и иммунопатофизиология (доктор медицинских наук, профессор А.С. Соловьев), физиология и патология нервной системы (доктор медицинских наук, профессор И.А. Платонов), внутренние болезни (доктор медицинских наук, профессор А.А. Пунин), хирургия и травматология (доктор медицинских наук, профессор С.А. Касумьян), стоматология (доктор медицинских наук, доцент В.Р. Шашмурина), медицинские проблемы экологии (доктор медицинских наук, профессор О.В. Молотков), физико-химическая медицина (доктор медицинских наук, доцент Е.В. Иванишкина), клиническая фармакология и фармация (доктор медицинских наук, профессор В.В. Рафальский).

Функционируют 2 диссертационных совета по научным специальностям педиатрия, фармакология и клиническая фармакология, внутренние болезни, стоматология, хирургия.

Значительно возрос интерес к науке со стороны молодежи, свидетельством чего является средний возраст научных сотрудников научных подразделений академии: 39 лет – кандидатов наук и 46 лет – докторов наук. В 2009-2014 гг. ученое звание профессора присвоено 21, а ученое звание доцента – 47 ученым академии.

Научно-исследовательская работа по фундаментальным и прикладным аспектам медицины проводится на всех кафедрах и в научных подразделениях академии: Научно-исследовательском институте антимикробной химиотерапии (НИИ АХ) (доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов), Научно-исследовательском центре (доктор медицинских наук, профессор В.В. Рафальский), Проблемной научно-исследовательской лаборатории ультразвуковых исследований и малоинвазивных технологий (доктор медицинских наук, профессор А.В. Борсуков). Вуз активно сотрудничает с учреждениями РАН и РАМН, ежегодно участвует в международных, федеральных, отраслевых и региональных программах и проектах.

В 2009-2014 гг. сотрудниками академии получены 107 патентов на изобретения. За этот период опубликовано более 150 монографий, руководств, справочников, формуляров и других нормативных документов.

В академии издаются научные журналы: «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (входит в список периодических изданий, рекомендованных ВАК), «Вестник Смоленской государственной медицинской академии», интернет-журнал «Математическая морфология». Стал ежегодным выпуск сборника по актуальным вопросам педагогики высшей медицинской школы. Ежегодно на его страницах печатаются работы как российских так и зарубежных авторов.

СГМА имеет прочные международные научные контакты, является организатором ряда интернациональных научных симпозиумов и конференций. Мировое признание академии подтверждается избранием ученых вуза членами зарубежных и международных академий. География международного сотрудничества включает научные учреждения и институты Республики Беларусь, Украины, США, Японии, Германии, Польши и других стран.

Общее руководство молодежной наукой в академии возложено на проректора по научной работе, с 2011 г. – профессора Владимира Владимировича Бекезина. С 2009 по 2012 г. руководителем студенческого научного общества (СНО) являлся профессор кафедры нормальной физиологии Андрей Викторович Евсеев. СНО претерпело реорганизацию: молодежная наука академии была представлена единым Обществом молодых ученых (ОМУ), состоящим из СНО и Научного общества молодых ученых (НОМУ).

С 2012 г. научным руководителем ОМУ является доцент кафедры анатомии человека Кузьмина Елена Петровна, куратором деятельности советов СНО и ОМУ – старший преподаватель кафедры патологической физиологии Татьяна Алексеевна Виноградова (с 2010 г.). Обязанности председателя Совета ОМУ с 2013 года выполняет ассистент кафедры патологической анатомии кандидат медицинских наук Корнева Юлия Сергеевна. Председателем Совета СНО с 2011 по 2014 г. была студентка лечебного факультета Катченкова Мария Сергеевна, с 2014 г. председателем избрана студентка лечебного факультета Новикова Екатерина Сергеевна.

В период с 2010 по 2014 г. во всех формах научно-исследовательской работы ежегодно участвуют более 1000 студентов. Студенческие научные кружки и исследовательские группы работают при всех кафедрах академии, под руководством в среднем 300 сотрудников академии.

Результаты научной работы молодых ученых и студентов представляются на ежегодной итоговой научно-практической конференции, которая в 2013 и 2014 гг. проводилась как Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, а материалы конференции были опубликованы в специальных выпусках журнала «Вестник Смоленской государственной медицинской академии».

Для медицинской академии стало доброй традицией принимать участие в конкурсе студенческих научных работ, учрежденном Департаментом Смоленской области по образованию и науке, и в областном конкурсе молодых ученых (ежегодно победителями и призерами данных конкурсов становятся от 3 до 5 студентов и молодых ученых нашей академии).

В 2010-2014 гг. студенты и молодые ученые неоднократно награждались дипломами и призами за доклады на конференциях в России и за рубежом. Ежегодно более 60 студентов и молодых специалистов академии участвуют в студенческих конференциях и конференциях молодых ученых с докладами в других вузах России (Тула, Курск, Москва, Санкт-Петербург и др.) и зарубежных образовательных организациях (Германия, Италия, Польша, Сербия и др.). Среди данных научно-практических мероприятий за последнее пятилетие (2010-2014 гг.) следует назвать международную конференцию по проблемам менеджмента в области здравоохранения (Германия, г. Росток, 2011), научно-практическую конференцию «Современные тенденции антибиотикотерапии» (Германия, 2011), научно-практический семинар «Проблемы гигиены стационаров. Профилактика нозокомиальных инфекций» (Германия, 2012), научно-практические семинары «Система и организация здравоохранения в Италии и Южном Тироле», «Профилактика нозокомиальных инфекций» (Италия, 2011, 2012, 2013), международную студенческую научно-практическую конференцию «Студенческая наука 21 века» (Сербия, 2012).

В СГМА имеются все условия для повышения культурного уровня, развития гармоничной личности выпускников вуза. На это направлено функционирование студенческих клубов, коллективов художественной самодеятельности, занятия физкультурой и спортом.

В СГМА проводится большая спортивно-массовая работа. Студенты и сотрудники академии ежегодно принимают активное участие более чем в 50 соревнованиях различного ранга, от первенства города до первенства Минздрава России. За последние годы сборные команды академии добились высоких спортивных результатов. Так сборная СГМА по плаванию с 2002 г. занимает 1 место в первенстве вузов г. Смоленска. Одной из сильнейших команд города является сборная академии по шахматам. В течение двух десятилетий лидером городских соревнований является сборная команда СГМА по стрельбе, тренер В.Г. Быков. Успешно выступают в спортивных соревнованиях и сборные команды по бадминтону и настольному теннису. Хороших результатов добились наши борцы дзюдоисты.

С 2012 г. сборные команды СГМА принимают участие в первенстве Министерства здравоохранения Российской Федерации по стритболу и настольному теннису среди медицинских и фармацевтических вузов России, показывая достаточно высокое спортивное мастерство. Сборные команды академии принимают участие в спартакиаде вузов города-героя Смоленска по 19 видам спорта из 20. По итогам 2014 г. сборная команда академии заняла общее второе место. Активное участие студенты-медики принимают в массовых Всероссийских соревнованиях «Лыжня России» и «Кросс наций». В межвузовской спартакиаде города по 7 видам спорта принимают участие представители академии из числа профессорско-преподавательского состава.

В студенческом санатории-профилактории СГМА ежегодно на льготных условиях проходят курс лечения более 400 студентов. Здесь созданы хорошие условия для лечения и профилактики заболеваний без отрыва от учебного процесса.

Динамика XXI в., интеграция России в европейское образовательное пространство ставят перед высшей медицинской школой новые задачи, повышают меру ответственности.

СГМА – крупный научный и образовательный центр, в котором опыт и традиции органично сочетаются с инновациями и информационными технологиями. Научно-методический уровень учебно-воспитательного процесса в академии обеспечивает качественную подготовку кадров, достойно отвечая требованиям времени. Высокий научно-исследовательский потенциал кафедр и научных подразделений позволяет уверенно двигаться вперед и строить серьезные планы по дальнейшему успешному развитию вуза.

Информация об авторах

Отвагин Игорь Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной и воспитательной работе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

УДК 61(091)

СЛАВНЫЕ СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ: К ЮБИЛЕЮ СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

© Остапенко В.М., Нагорная С.В.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214018, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: Смоленская государственная медицинская академия (СГМА) празднует свой 95-летний юбилей. Созданная в 1920 г. как медицинский факультет Смоленского государственного университета, а затем – медицинский институт (СГМИ), она прошла сложный путь становления, успешно преодолевала трудности и проблемы экономических и политических реформ, последствий Великой Отечественной войны, реорганизаций высшей школы, накопила богатый опыт научной, педагогической и лечебной деятельности. В разные годы здесь трудилось несколько поколений ученых, которые в основном были выпускниками нашего вуза. Усилиями научно-педагогического коллектива укреплялся авторитет и известность академии. В настоящее время СГМА является крупным научным и образовательным центром.

Ключевые слова: медицинская академия, медицинский факультет, медицинский институт, высшее медицинское образование, научно-педагогические кадры

THE GLORIOUS HISORY PAGES: TO THE SMOLENSK STATE MEDICAL ACADEMY ANNIVERSARY

Ostapenko V.M., Nagornaya S.V.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Smolensk State Medical Academy (SSMA) is celebrating its 95th anniversary. Established in 1920 as the Medical Faculty of the Smolensk State University, she has passed a difficult path of development, successfully overcame the difficulties and problems of economic and political reforms, the effects of the Great Patriotic War, reorganizations high school, has accumulated rich experience in research, teaching and clinical activities. Over the years, here the work of several generations of scientists who were mostly graduates of our university. Their efforts to strengthen the authority and reputation of the Academy. Currently SSMA is a major scientific and educational center.

Key words: Medical Academy, Medical Faculty, Medical University, higher medical education, scientific and pedagogical specialists

Началу процесса реорганизаций высшего образования в РСФСР послужил декрет Совета народных комиссаров от 2 августа 1918 г. «О правилах приема в высшие учебные заведения России». Народному комиссариату просвещения поручалось «...подготовить немедленно ряд постановлений и шагов для того, чтобы в случае, если число желающих поступить в высшие учебные заведения превысит число вакансий, были приняты самые экстренные меры, обеспечивающие возможность учиться для всех желающих, и никаких не только юридических, но и фактических привилегий для имущих классов не могло быть...» [4]. Таким образом, провинциальные города получили возможность открывать собственные образовательные центры. Но далеко не всем вузам удалось преодолеть трудности и проблемы становления и успешно развиваться в годы экономических и политических реформ, последствий Великой Отечественной войны, широкомасштабных модернизаций высшей школы. Смоленская государственная медицинская академия (СГМА), празднующая свой 95-летний юбилей, – один из первых вузов, созданных в советской России. Сегодня это один из крупнейших и старейших центров подготовки врачей, имеющий свою славную историю.

Вторым факультетом Смоленского государственного университета (СГУ), организованного в 1918 г., стал медицинский факультет. «Согласно ходатайству президиума университета, Ученый Медицинский совет при Народном комиссариате здравоохранения, а затем Государственный Ученый совет при Комиссариате просвещения высказались за открытие медицинского факультета при Смоленском университете. ...Первое заседание организационной комиссии состоялось 4-го апреля в Москве» – опубликовано в газете «Рабочий путь» 15 апреля 1920 г. «Одним из первых был ректор университета В.К. Сережников. Ему, а также М.А. Дыхно – декану медфака, мы во

многим обязаны тем, что празднуем пятидесятилетие института. А борьба за существование медфака была ожесточенная. Месяца не проходило, чтобы нас не закрывали, и каждый раз объединенными усилиями наших местных властей, администрации, наиболее активной части профессуры и студенчества – снова открывали. ... Учебников не было. Организована была запись лекций студентами, которые разбиты были на небольшие группы. В каждой группе один, умеющий хорошо и быстро записывать, в обязательном порядке записывал, остальные слушали. Студенты выгружали дрова на Днепре, работая по пояс в воде, ездили ломовыми извозчиками по городу, работали разносчиками газет и пр., а как учились!», – вспоминал в 1935 г. о первых годах деятельности факультета проф. кафедры гистологии И.О. Михаловский [5]. В 1922-1924 гг. университет неоднократно снимался с государственного финансирования, закрывался. Администрация СГУ, студенческая и профсоюзная организации, местные партийные и советские органы власти обращались за помощью в Витебскую, Брянскую, Орловскую и Гомельскую губернии, и медицинский и педагогический факультеты университета удалось сохранить переводом на местный бюджет при финансовой помощи соседних губерний.

«Самым трудным делом было подыскать профессоров и преподавателей. Неопределенное положение университета, частые слухи о его закрытии сильно затрудняли дело. Но вот профессор найден, одна трудность преодолена, но профессору нужно дать клинику или лабораторию, обеспечить учебными пособиями. А где это взять? И ректор, и декан, и профессор изыскивают средства, околачивают всевозможные учреждения, выпрашивают у кого что можно, командировывают в Москву и Ленинград выпрашивать приборы, инструменты, книги. ...И студенты приходят и самым искренним образом предлагают свою помощь. Охотно и дружно идут ловить лягушек и собак, перетаскивают мебель, по очереди дежурят в лаборатории, охотно заменяют не только ассистентов, но и уборщиков. И вот, когда видишь это страстное желание учиться, ...то все сомнения отбрасываются, и готов, кажется, сделать невозможное... И только этим можно объяснить то обстоятельство, что лишь ничтожный процент профессоров по своему желанию оставили медфак», – писал в своих воспоминаниях проф. кафедры физиологии Д.С. Воронцов [2]. Большинство кафедр медицинского факультета СГУ возглавили по-настоящему опытные и знающие специалисты. Например, на кафедре анатомии работали проф. Московского университета П.И. Карузин и его преемник – ученик проф. П.Ф. Лесгафта В.В. Бутыркин. Первым деканом факультета и профессором кафедры микробиологии стал ученик Г.Н. Габричевского Б.Л. Пацевич, организовавший в 1911 г. в Смоленске бактериологический институт. Кафедры факультетской и оперативной хирургии возглавил Б.Э. Линберг – ученик проф. С.И. Спасокукоцкого. Руководителями терапевтических кафедр в Смоленске стали ученики проф. М.В. Яновского Г.Я. Гуревич, А.И. Иванов, К.В. Пунин.

8 августа 1924 г. постановлением Совнаркома медицинский факультет СГУ был окончательно включен в так называемую «твердую сеть вузов страны», а 30 декабря – полностью переведен на государственное финансирование. Первый выпуск врачей состоялся 3 июля 1925 г., что широко освещалось в местной периодической печати: «Университет выпускает сейчас 63 молодых красных врача. Еще 20 человек будут экзаменоваться осенью. Не все, поступившие в университет, товарищи, прошли его до конца. На 1 курсе 5 лет назад их было 120-150 человек, а до пятого курса дошло лишь 80 человек». За 5 лет (1925-1930 гг.) на факультете было подготовлено 408 врачей для Смоленской, Брянской, Витебской, Гомельской и других областей Западного и Центрального регионов России [6].

В результате установившегося на факультете правила – дополнительно заниматься со способными студентами, отбирая таких для работы на кафедре уже с первых курсов, профессора Смоленского медфака готовили собственные преподавательские кадры. Студентам предоставлялась возможность вначале подрабатывать лаборантами и препараторами, по окончании университета – оставаться на кафедрах аспирантами и ординаторами, занимаясь научной и преподавательской работой. Таким образом, профессора Смоленского медфака подготовили более 50 будущих ученых-педагогов, из них – более 20 профессоров. Например, проф. И.О. Михайловский – гистологов Л.И. Фалина и В.В. Анисимову; проф. Д.С. Воронцов – Н.А. Юденича, П.О. Макарова; проф. Б.Л. Пацевич – будущего заведующего кафедрой микробиологии В.А. Юденича и т.д. Активное вовлечение студентов в научно-исследовательскую деятельность и подготовка собственных научно-педагогических кадров сохраняется как одна из традиций СГМА.

«Вступление в первую социалистическую пятилетку показало недостаточность подготовки кадров специалистов, ни в малейшей степени не удовлетворявшей ни одной отрасли социалистического хозяйства» – отмечалось в материалах пленума ЦК ВКП(б) в июле 1929 г. По мнению руководителей партии и государства, медицинские вузы не справились со своей основной задачей – в кратчайшие сроки подготовить достаточное количество врачей, способных на практике реализовать декларируемые государством принципы новой системы здравоохранения. Резолюции, принятые на июльском (1928 г.), и на ноябрьском (1929 г.) пленумах партии, стали

началом очередного этапа преобразований высшей медицинской школы. Приказ по Наркомпросу №231 от 18/IV 1930 г. гласил: «В соответствии с решением СНК РСФСР о реформе высшего и среднего профтехнического образования предлагается реорганизовать Смоленский государственный университет в два самостоятельных института: медфак – в мединститут, с передачей в ведение Наркомздрава РСФСР; педфак – в педагогический институт, с оставлением в ведении Наркомпроса РСФСР... Срок окончания работы – не позднее 25/IV 1930 г.» [1]. 18 апреля 1930 г. медицинский факультет СГУ был преобразован в самостоятельное высшее учебное заведение – Смоленский государственный медицинский институт (СГМИ). Директорами института были Ф.С. Быков (1930-1937 гг.) и В.А. Батанов (1938-1950 гг.).

Накануне Великой Отечественной войны СГМИ стал одним из крупнейших в стране медицинских вузов. На 3-х его факультетах: лечебном, санитарно-профилактическом с эпидемиологическим отделением и факультете охраны материнства и младенчества (с педиатрическим и акушерско-гинекологическим отделениями) обучались более 2,5 тыс. студентов. Работали 20 профессоров, докторов медицинских наук и более 40 кандидатов наук. СГМИ обеспечивал работу крупного исследовательского центра – Западного областного научно-исследовательского института (ЗОНИ). Коллектив принимал активное участие в общественной жизни области, оказывал консультативную помощь всем лечебно-профилактическим учреждениям города. На базе СГУ работал Смоленский стоматологический институт, созданный в 1936 г. Но главным достижением той поры была деятельность по созданию материально-технической базы. В 1933 г. институту было передано здание по ул. Глинки (бывшего дворянского собрания), в 1934-1941 гг. построены новые учебные корпуса, клиники, общежитие для студентов, 2 дома для преподавателей. Итоги 15-летней деятельности коллектива вуза получили высокую правительственную оценку. На короткое время (1936-1937) СГМИ было присвоено имя наркома здравоохранения СССР Г.Н. Каминского [7].

Великая Отечественная война – один из самых трудных и героических периодов в истории нашей страны, в истории академии. 22 июня профессора, преподаватели, студенты и служащие СГМИ собрались на митинг, где выразили горячее желание с оружием в руках защищать Родину. До оккупации города институт продолжал работать в условиях прифронтовой обстановки. Наиболее ценное оборудование и библиотечные фонды были успешно эвакуированы в Саратов. Большинство работников и студентов служили в рядах Красной армии, выполняли свой воинский долг на фронте, работали в медсанбатах и госпиталях: Г.Г. Дубинкин, А.А. Оглоблин, М.З. Попов, И.П. Баловнев, К.К. Комешко, Е.В. Куриков, С.И. Юрасов, М.У. Стунжас, В.Г. Молотков, В.А. Батанов и многие другие. Многие отдали свои жизни, защищая свободу и независимость нашей Родины: преподаватели С.И. Короткин, А.В. Горохов, Н.И. Кузнецов, А.Н. Савелова; студенты и выпускники Нина Чуркина, Иван Андреев, Павел Прусаков, Л.Ф. Поклад, Т.М. Разбаш, П.Г. Незымаев, П.В. Шестерикова и другие. В честь памяти погибших на средства, собранные сотрудниками и студентами, на территории СГМИ в 1967 г. был установлен памятник-обелиск. Профессора и преподаватели, находившиеся в эвакуации, самоотверженно трудились, занимаясь преподавательской и лечебной работой в тыловых вузах, лечебно-профилактических учреждениях, бактериологическом институте в Оренбурге, продолжали научные исследования. Среди них – профессора К.А. Нижегородцев, К.В. Пунин, С.Ф. Юшкевич, В.А. Юденич, Н.А. Юденич, М.И. Певзнер, В.И. Иоффе, А.Т. Петряева и другие [8].

Смоленск был освобожден от фашистской оккупации 25 сентября 1943 г. Война полностью разрушила экономику области, более 90% жилого фонда, а главное – унесла жизни почти миллиона ее жителей. Восстановительные работы в области начались сразу же: расчистки завалов, разминирование зданий, ремонт мостов... Уже 29 октября 1943 г. было подписано постановление Совнаркома СССР во восстановлении СГМИ. В соответствии с этим появился следующий документ: «Приказ Всесоюзного комитета по делам высшей школы Народного комиссариата здравоохранения РСФСР №325/186 от 13 ноября 1943 г. 1) Восстановить Смоленский медицинский институт с 1-го января 1941 г. в Смоленске. 2) Утвердить план приема на первый курс в 1944 г. в количестве 300 студентов, в том числе на лечебный – 200 чел., и на педиатрический – 100 чел. 3) Ректору Смоленского медицинского института тов. В.А. Батанову организовать учебные занятия с 1 марта 1944 г. и проводить их по плану лечебного факультета. 4) К 1 декабря 1943 г. представить на утверждение штаты профессорско-преподавательского и учебно-вспомогательного персонала...» [3].

Задание казалось невыполнимым, хотя тем же приказом предписывалось передать СГМИ принадлежащие ему помещения, оборудование из Саратова, обеспечить возвращение на рабочие места весь кадровый состав, предоставив всем жилье. Но ущерб институту, нанесенный за годы войны, был огромным. По результатам обследования комиссией под руководством В.А. Батанова в марте 1944 г. он составил почти 42,5 млн. рублей. На восстановительные работы в Смоленской области правительством страны были выделены значительные ассигнования. В отчете о работе института за 1944-1945 г. В.А. Батанов отмечает, что СГМИ начал свою работу на всех 5 курсах с

1 ноября 1944 г., хотя штат кафедр еще не был укомплектован. Но огромные трудности вскоре были преодолены. Летом 1945 г. состоялся первый послевоенный выпуск – 61 человек. В 1947 г. в институте обучалось более 1000 студентов, дипломы получили 174 новых врача.

В 1950 г. решением Министерства здравоохранения РСФСР ректором СГМИ был назначен выпускник СГМИ доцент Г.М. Стариков (1950-1978 гг.). Институт продолжил свое успешное развитие. В 1953 г. Президиум Верховного Совета СССР за самоотверженный труд наградил большую группу сотрудников СГМИ высокими правительственными наградами. В 1956 году институт получил право принимать к защите кандидатские диссертации. Были открыты новые факультеты: вечерний (1960-1972 гг.), стоматологический – с 1963 г., педиатрический – с 1968 г. Быстрыми темпами развивалась материально-техническая база института: в 1966 г. были введены в эксплуатацию два учебных корпуса, в 1971 г. – общежитие педиатрического факультета, в 1972 г. – научная библиотека, в 1974 г. – плавательный бассейн, в 1974 г. – общежитие стоматологического факультета, в 1977 г. – студенческая столовая. В год 50-летнего Юбилея в СГМИ обучалось более 3,5 тыс. студентов. За выдающиеся заслуги коллектив был награжден Почетной грамотой Верховного Совета РСФСР. В 60-70-е гг. XX в. Здесь трудились поколение ученых, профессоров, которые в основном были выпускниками вуза. Среди них профессора Г.М. Стариков, Н.Б. Козлов, В.С. Яснецов, А.И. Борохов, В.Г. Хамцов, М.И. Лоскутов, В.Г. Молотков, В.В. Зарудин, А.И. Митрофанов, В.А. Юсин, Е.И. Зайцева, К.К. Комешко, М.М. Левин, З.А. Скударнова, П.Н. Степанов, П.Ф. Степанов, А.И. Картавенко, Г.Г. Дубинкин, А.С. Шевелев, М.З. Попов, В.А. Анисимова-Александрова, Л.С. Бергтрон, Ю.Г. Новиков, А.Г. Шаргородский, С.Е. Филичкин, Л.С. Рахмилевич и др.

В 1978 г. приказом министра здравоохранения РСФСР ректором СГМИ был назначен проф. Н.Б. Козлов (1978-1995). В 1980 г. было сдано в эксплуатацию общежитие №4, в 1981 г. – санаторий-профилакторий для студентов, в 1983 г. – общежитие №1, в 1985 г. – центральный студенческий клуб и главный учебный корпус. Символом эпохи этих лет стало стройотрядовское движение, вошедшее в историю института как третий трудовой семестр.

В 1984 г. в СГМИ открывается факультет усовершенствования врачей. С 1992 г. началось обучение иностранных граждан, а в 1994 г. был открыт факультет иностранных учащихся. Следуя традиции, активно ведется подготовка высококвалифицированных научно-педагогических кадров из числа способных и трудолюбивых студентов, участвовавших в работе научных студенческих кружков. Многие выпускники стали крупными учеными и организаторами здравоохранения.

Совершенствуется научно-исследовательская деятельность. В 1980 г. в СГМИ была открыта центральная научно-исследовательская лаборатория. Были созданы специализированные советы по защите диссертаций по специальностям: педиатрия, фармакология, хирургия (1979); фармакология, клиническая фармакология (1988); биохимия, фармакология (1990). В 1994 г. открыт диссертационный совет по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальностям: внутренние болезни, стоматология, хирургия.

Учитывая высокий рейтинг института, Государственный Комитет Российской Федерации по высшему образованию приказом №586 от 15.06.94 г. преобразовал Смоленский государственный медицинский институт в Смоленскую государственную медицинскую академию.

С 1995 г. ректором СГМА становится В.Г. Плешков (1995-2008 гг.). В трудных условиях перестроечного и постперестроечного времени были решены многие проблемы материального обеспечения в условиях дефолта 1998 г. Поставлены новые стратегические задачи: развитие науки, расширение сферы образовательных услуг, переход на «интеробразование». В 2003 г. в СГМА открыты 2 новых факультета – фармацевтический и факультет высшего сестринского образования. В 1999 г. на базе кафедры клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии СГМА по инициативе д.м.н., профессора, член-корреспондента РАМН Л.С. Страчунского был создан научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИ АХ).

В 2008 г. ректором СГМА назначен проф. И.В. Отвагин. В 2010 г. в академии открыт психолого-социальный факультет.

В настоящее время Смоленская государственная медицинская академия является крупным центром медицинской науки, образования и лечебно-профилактической деятельности. За 95 лет в Смоленске подготовлено более 33 000 врачей. Подготовку специалистов в соответствии с государственными планами, стандартами, лицензией и договорами с организациями обеспечивают подразделения академии: лечебный, педиатрический, стоматологический факультеты, фармацевтический факультет, факультет высшего сестринского образования, психолого-социальный факультет, факультет иностранных учащихся, факультет повышения квалификации и

профессиональной переподготовки специалистов, центр довузовской подготовки и др. Особое значение придается качеству образовательной деятельности, внедрению современных образовательных технологий, инновационных методов обучения. В академии успешно функционируют три научных подразделения. Она успешно готовит квалифицированных специалистов по 7 специальностям для Центрального региона России, Калининградской области, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Литература

1. Бюллетень Народного Комиссариата по просвещению РСФСР. – 1930. – №14. – С. 6.
2. Воронцов Д.С. Как родился и рос медфак // Рабочий путь. – 1935. – №145 (932). – 25 июля. – С. 3.
3. ГАСО. – Ф. 3284. – Оп. 3. – Д. 10. – С. 2.
4. Декреты Советской власти. – М., 2964. – Т.3. – С. 138.
5. Михаловский И.О. Из истории медицинского факультета // Рабочий путь. 1935, 29 июля, №148 (935). – С. 3.
6. Нагорная С.В., Отвагин И.В., Остапенко В.М. Храм науки и труда. Медицинский факультет Смоленского государственного университета. – Смоленск, 2013. – С. 133-137.
7. Плешков В. Г. Актовая речь. Годы и люди (80 лет Смоленской государственной медицинской академии). – Смоленск, 2000. – С. 7.
8. Смоленский медицинский институт (1920-1967). Исторический очерк / Г.М. Стариков и др. – Смоленск, 1967. – С. 50-60.

Информация об авторах

Остапенко Вероника Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой философии, истории медицины с курсом психологии и педагогики ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ostapenko4@yandex.ru

Нагорная Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры философии, истории медицины с курсом педагогики и психологии, директор музея ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: svetlana_nagor@mail.ru

УДК 61.04

СМОЛЕНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ НАУЧНЫХ ПЛАТФОРМ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ РАЗВИТИЯ

© **Отвагин И.В., Бекезин В.В., Петров В.С.**

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье описаны основные научные проекты, реализуемые учеными Смоленской государственной медицинской академии в рамках государственного задания и научных платформ медицинской науки. В 2012-2014 гг. академия в лице ее трех научных подразделений успешно выполняла 11 научно-исследовательских работ в рамках государственного задания Минздрава России и участвовала в реализации 2 научных платформ: Микробиология и Репродуктивное здоровье. В 2015-2017 гг. Смоленская государственная медицинская академия планирует участвовать в выполнении научных проектов в рамках уже 5 научных платформ.

Ключевые слова: Смоленская государственная медицинская академия, научная деятельность, стратегия развития медицинской науки

SMOLENSK STATE MEDICAL ACADEMY IN IMPLEMENTING THE SCIENTIFIC PLATFORM OF MEDICAL SCIENCE AT THE PRESENT STAGE OF DEVELOPMENT

Otvagin I.V., Bekezin V.V., Petrov V.S.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The article describes the main research projects conducted by scientists from the Smolensk State Medical Academy in the implementation of two scientific platforms (2012-2014). In the years 2015-2017 Smolensk State Medical Academy is planning to participate in the implementation of research projects of the five scientific platforms.

Key words: Smolensk State Medical Academy, scientific activity, Strategy development of medical science

Развитие медицинской науки в России получило дополнительный импульс после вступления в силу Распоряжения Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р «О стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» [1].

В Стратегии учтены положения федеральных законов «О науке и государственной научно-технической политике», «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и «Об обращении лекарственных средств». Координатор реализации стратегии – Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Целью Стратегии является развитие медицинской науки, направленное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих на основе внедрения инновационных технологий в практическое здравоохранение сохранение и укрепление здоровья населения.

Стратегия направлена на решение следующих задач:

- развитие медицинской науки и инноваций в сфере здравоохранения;
- развитие сектора медицинских исследований и разработок до мирового уровня и интеграция российской медицинской науки в глобальное научное пространство;
- повышение результативности фундаментальных и прикладных научных исследований, укрепление кадрового научного потенциала;
- развитие механизмов консолидации прав на использование объектов интеллектуальной собственности для вывода на рынок инновационных продуктов и технологий;
- развитие системы экспертизы перспективных и приоритетных направлений, оценки качества и результативности научных исследований;

- создание условий для устойчивого спроса на инновационную продукцию и ее внедрения в практическое здравоохранение;
- повышение эффективности управления медицинской наукой на основе развития системы стратегического и проектного управления, внедрения программно-целевого метода финансирования и проведения институциональных преобразований;
- совершенствование механизмов мотивации научных сотрудников;
- дальнейшее развитие международного сотрудничества.

Управление медицинскими исследованиями в соответствии с Постановлением Правительства РФ осуществляется на основе сформированных научных платформ. Научной платформой является интегрированная программа исследований по приоритетным направлениям и критическим технологиям развития медицинской науки, направленная на создание инновационных продуктов и технологий, реализуемая ведущими научными коллективами и исследователями. На сегодняшний день определено 14 научных платформ, в том числе онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия и зависимости, иммунология, микробиология, фармакология, профилактическая среда, репродуктивное здоровье, регенеративная медицина, инвазивные технологии и инновационные фундаментальные технологии в медицине.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. №281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» [2] Смоленская государственная медицинская академия была включена соисполнителем в две научные платформы, а именно: «Микробиология» и «Репродуктивное здоровье».

Начиная с 2012 по 2014 г. включительно, Смоленская государственная медицинская академия выполняла 12 научно-исследовательских работ (11 фундаментальных НИР и 1 прикладная НИР) в рамках государственного задания Минздрава России. НИР выполнялись научными подразделениями академии: 8 НИР – НИИ антимикробной химиотерапии (директор – проф. Р.С. Козлов); 3 НИР – научно-исследовательским центром (заведующий – проф. В.В. Рафальский); 1 НИР – ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» (заведующий – проф. А.В. Борсуков).

Научные подразделения Смоленской государственной медицинской академии в рамках государственного задания в 2012-2014 гг. выполняли следующие НИР:

- «Молекулярно-генетическая оценка механизмов антибиотикорезистентности к карбапенемам и их эпидемиологии у *Klebsiella pneumoniae* в стационарах РФ»;
- «Молекулярно-генетическая оценка гиперэпидемического клона *Pseudomonas aeruginosa* CC235»;
- «Многоцентровое молекулярно-эпидемиологическое исследование антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp.»;
- «Молекулярно-генетическая оценка эпидемиологии антибиотикорезистентности *Salmonella enterica* ser. Typhimurium»;
- «Изучение молекулярно-генетических детерминант устойчивости к фторхинолонам у *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*»;
- «Молекулярно-генетическая оценка эпидемиологии метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA)»;
- «Изучение молекулярно-генетических основ устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам»;
- «Разработка, валидация и практическое применение метода выявления мутаций, приводящих к устойчивости к макролидным антибиотикам у *Mycoplasma pneumoniae* и *Mycoplasma genitalium*» (с 2014 г.);
- «Изучение молекулярных механизмов иммунных нарушений при ишемических синдромах и инфекционных вирусных заболеваниях»;
- «Изучение молекулярных основ свободнорадикального повреждения нейронов и оксидативного стресса в патогенезе гипоксических поражений ЦНС новорожденных, а также прогнозировании последствий гипоксического поражения мозга»;
- «Сравнительное изучение повреждающего действия физико-химических факторов неаблативного фототермолизиса различных режимов для разработки дерматопротективной

технологии использования жидкофазной субстанции источника монооксида азота высоких разведений»;

- «Создание многочастотного биоимпедансного томографа с гибкой матрицей для исследования щитовидной железы и мягких тканей» (прикладная НИР).

В рамках реализации НИР по научным платформам и государственному заданию академия получила бюджетные субсидии в размере 15 млн. руб. на приобретение научного оборудования, что значительно усилило научно-техническую базу, прежде всего, НИИ антимикробной химиотерапии.

В 2014 г. академия успешно реализовывала научные проекты по грантам: 1 грант РФФИ (ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии») и 2 гранта РГНФ (каф. философии, истории медицины с курсом психологии и педагогики). Впервые в 2014 г. был проведен конкурс научно-исследовательских проектов в соответствии с «Положением о внутривузовских грантах и финансовой поддержке ученых, успешно выполнивших научно-исследовательскую работу в СГМА» для молодых ученых академии. По результатам конкурса 3 научных проекта молодых ученых нашей академии получили финансирование в размере по 100 тыс. руб. каждый. В академии продолжают научные исследования с участием коллективов научных подразделений и кафедр в рамках клинических испытаний лекарственных препаратов (III-V фазы).

Перспективными являются разработки в области диагностических исследований и малоинвазивных технологий, в том числе в рамках государственного задания по прикладной НИР «Создание многочастотного биоимпедансного томографа с гибкой матрицей для исследования щитовидной железы и мягких тканей», выполняемой ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» академии. В рамках данного направления опубликована межвузовская монография «Минимальная инвазивная хирургия щитовидной железы (2012 г.) при участии ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Научно-клинического центра специализированной медицинской помощи ФМБА России, Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Получен грант РФФИ по разработке новой медицинской технологии. В 2013 г. получен диплом на научное открытие (диплом №445) «Закономерность развития остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия». Авторский коллектив ПНИЛ включен в Национальное руководство по лучевой диагностике в гастроэнтерологии (2014 г.).

В настоящее время утверждено новое государственное задание Минздрава России для СГМА на 2015-2017 гг. по выполнению научных работ, куда вошли 10 НИР Смоленской государственной медицинской академии. В реализации данных НИР примут участие наряду с научными подразделениями и кафедры академии: терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС, клинической иммунологии и аллергологии, акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики и другие.

В 2015-2017 гг. академия будет участвовать в реализации уже 5 научных платформ медицинской науки: Микробиология (6 НИР), Репродуктивное здоровье (1 НИР), Кардиология и ангиология (1 НИР), Иммунология (1 НИР), Инновационные фундаментальные технологии в медицине (1 НИР).

Таким образом, Смоленская государственная медицинская академия в ближайшие три года будет выполнять десять научных проектов по приоритетным научным направлениям и основным критическим технологиям в рамках реализации государственного задания Минздрава России и пяти научных платформ медицинской науки, что позволит в целом усилить научный потенциал, укрепить материальную и научно-техническую базу научных подразделений нашей Alma Mater.

Литература

1. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. №2580-р «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. №281 «Об утверждении научных платформ медицинской науки».

Информация об авторах

Отвагин Игорь Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

Петров Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

УДК 61.04

**ИТОГИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ И ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
В СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ЗА 2010-2014 ГОДЫ**

© **Отвагин И.В., Бекезин В.В., Петров В.С.**

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье описаны основные достижения в научно-исследовательской и инновационной деятельности в Смоленской государственной медицинской академии за последние 5 лет. Представлены в статье следующие разделы: подготовка научных кадров, работа диссертационных советов, научная печатная продукция, реализация научных проектов в рамках грантов и работа общества молодых ученых.

Ключевые слова: Смоленская государственная медицинская академия, научная деятельность

**RESULTS OF RESEARCH AND INNOVATION IN SMOLENSK STATE MEDICAL ACADEMY FOR THE
YEARS 2010-2014**

Otvagin I.V., Bekezin V.V., Petrov V.S.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The article describes the main achievements in scientific research and innovation in the Smolensk State Medical Academy over the past 5 years. The article categories: training of scientific personnel, the implementation of research projects within the framework of grants, the work society of young scientists and dissertation councils.

Key words: Smolensk State Medical Academy, scientific activity

Смоленская государственная медицинская академия всегда будет помнить историю своих научных достижений и гордиться вкладом ученых академии в развитие фундаментальной и прикладной науки. В связи с этим, с 2000 г. доброй традицией в академии стало присвоение звания «Почетный профессор СГМА» ученым, внесшим особый вклад в развитие науки. За последние 5 лет этого звания были удостоены 8 ученых нашей академии.



Вручение ученым регалий Почетных профессоров СГМА ректором И.В. Отвагиным на торжественном заседании Ученого совета академии (2012 г.)

В период с 2010 по 2014 г. – период реформирования в России системы образования и вузовской науки, результаты научно-исследовательской деятельности академии были достойно представлены в российском медицинском сообществе [1-3]. Высокий уровень научно-исследовательской деятельности на протяжении последних лет обеспечивался

профессионализмом ученых академии – 92 докторов и более 300 кандидатов наук. В 2010-2014 гг. ученое звание профессора было присвоено 14, а ученое звание доцента – 28 ученым академии.

Выполнение научных проектов и подготовка высококвалифицированных научных кадров проводятся в академии на 67 кафедрах и в 3 научных подразделениях (научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИ АХ), научно-исследовательский центр (НИЦ), ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»).

Планирование научно-исследовательских работ (НИР) аспирантов и соискателей ученых степеней в академии осуществляется по 9 научным направлениям, курируемым профильными проблемными комиссиями: иммунология, иммуноморфология и иммунопатофизиология; внутренние болезни и смежные дисциплины; хирургические болезни; материнство и детство; стоматология; физиология и патология нервной системы; медицинские проблемы экологии и экспериментальная медицина; физико-химическая медицина; фармакология, клиническая фармакология и фармация.

В настоящее время в аспирантуре на бюджетной основе обучаются 52 человека, из них: 27 очных и 25 заочных аспирантов. За последние 5 лет академия получила лицензию на ведение образовательной деятельности по 7 новым научным специальностям аспирантуры.

За период с 2010 по 2014 г. в диссертационных советах академии (Д. 208.097.01 (председатель – проф. Плешков В.Г.) и Д. 208.097.02 (председатель – проф. Новиков В.Е.)) были защищены 5 докторских и 110 кандидатских диссертаций по 5 научным специальностям: 14.01.09 – педиатрия; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.01.04 – внутренние болезни; 14.01.14 – стоматология; 14.01.17 – хирургия. С 2010 г. 9 сотрудников академии защитили докторские диссертации и более 130 – кандидатские диссертации.

С 2012 г. научные подразделения Смоленской государственной медицинской академии участвуют в реализации научных проектов в рамках государственного задания Минздрава России – 11 фундаментальных и 1 прикладной НИР. Среди приоритетных научных направлений, реализуемых академией на современном этапе (2010-2014 гг.) следует выделить: эпидемиологический и молекулярно-генетический мониторинг антибиотикорезистентности и совершенствование химиотерапии бактериальных инфекций; изучение патологических состояний сердечно-сосудистой системы; изучение процессов гидратации в крови и тканях организма при воздействии внешних факторов и различных заболеваниях; диагностические исследования и малоинвазивные технологии; актуальные проблемы здоровья детей и подростков; изучение коммуникационных систем как морфогенетически значимых структур при различных заболеваниях; изучение проблемных вопросов стоматологии, оториноларингологии, акушерства и гинекологии, фармации.

В академии продолжали в последнее 5-летие регулярно выходить 2 печатных научных журнала: «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» (основан в 1920 г.), «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» (основан в 1999 г., входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций); одно электронное издание (интернет-журнал) – «Математическая морфология». За период 2010-2014 гг. опубликовано более 100 монографий, руководств, справочников, формуляров и других нормативных документов.

Научные подразделения и кафедры академии за период с 2010 по 2014 г. ежегодно получали от 2 до 4 грантов РФФИ (Российского фундаментального фонда исследований), РГНФ (Российского гуманитарного научного фонда), Президента РФ, Минпромнауки и/или международного уровня. В последние годы значительно расширилось международное научное сотрудничество нашей академии. География международного сотрудничества включает научные учреждения и институты Великобритании, Франции, Японии, Германии, Украины, Республики Беларусь, Польши и других стран.

В 2010-2014 гг. академия ежегодно участвовала как организатор (со-организатор) в проведении многих международных, общероссийских и межрегиональных научных и научно-практических конференций (до 20-25 конференций в год). С 2013 г. ежегодная студенческая научная конференция совместно с конференцией молодых ученых нашей академии является Всероссийской: Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века». Ежегодно при активном участии клинических кафедр академии проводится до 100-150 городских, областных научно-практических конференций, заседаний региональных отделений научных обществ и конференций в регионах России.

За последние 5 лет сотрудниками академии получены 75 патентов на изобретение, 2 – на полезные модели и 1 – на программу ЭВМ. В 2013 г. зарегистрировано научное открытие проф. А.В. Борсукова и соавторов. Это второе научное открытие за историю нашего вуза.



Свидетельство на открытие «Закономерность развития остаточных очагов поражения в паренхиматозных внутренних органах человека после малоинвазивного воздействия» (2013 г.)

Кузницей в подготовке научных кадров для академии является общество молодых ученых, которое координирует научно-исследовательскую деятельность студентов, ординаторов и аспирантов. Студенческие научные кружки и исследовательские группы существуют при всех кафедрах академии. В период с 2010 по 2014 г. в научно-исследовательской работе ежегодно участвовали более 1000 студентов.

Для медицинской академии стало доброй традицией принимать участие в конкурсе научных работ студентов и молодых ученых, учрежденном Департаментом Смоленской области по образованию, науке и делам молодежи (ежегодно победителями и призерами данных конкурсов становятся от 3 до 5 студентов и молодых ученых нашей академии).



После торжественной церемонии награждения. Молодые ученые с ректором И.В. Отвагиным и руководителем общества молодых ученых Е.П. Кузьминой

Высокий научно-исследовательский потенциал коллективов ученых, включая молодых сотрудников, в рамках сформировавшихся научных школ академии, а также поддержка научных проектов и общества молодых ученых на уровне администрации позволяют строить серьезные планы на дальнейшее успешное инновационное развитие вуза в системе высшего образования XXI в.

Литература

3. Бекезин В.В., Петров В.С. Итоги научно-исследовательской работы Смоленской государственной медицинской академии за 2013 год // Вестник СГМА. Спец. выпуск. – 2014. – С. 173-175.
4. Пунин А.А., Бекезин В.В. Об итогах научно-исследовательской деятельности кафедр, научных подразделений и ученых в ознаменовании 90-летия Смоленской медицинской академии // Вестник СГМА. – 2010. – №1. – С. 6-11.
5. Пунин А.А., Бекезин В.В. Об итогах научно-исследовательской деятельности кафедр, научных подразделений и ученых Смоленской государственной медицинской академии за 2010 год // Вестник СГМА. – 2011. – №1. – С. 149-153.

Информация об авторах

Отвагин Игорь Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

Петров Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 616.36-002-085.015.2:548.736.36]-092.9***СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС С ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВЫМ ГЕПАТОЗОГЕПАТИТОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ «ТАУЦИН»****© Пашко А.Ю., Бартош А.Н., Бушма М.И.***Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230023, Гродно, ул. Большая Троицкая, 4*

Резюме: Целью исследования было изучение гепатопротективного действия комбинации таурина с цинка диаспаратом («тауцин») у крыс с тетрахлорметановым гепатозогепатитом. В эксперименте на 24 беспородных крысах-самцах с помощью морфологических и гистохимических исследований печени, а также биохимических исследований крови установлено, что введение в желудок тетрахлорметана (2мл/кг – 5 доз) оказывает повреждающее действие на печень. Это сопровождается появлением участков жировой и белковой дистрофии, участков некроза паренхимы печени, лейкоцитарной инфильтрацией; ингибированием в гепатоцитах активности СДГ (сукцинатдегидрогеназы) и увеличением активности ЛДГ (лактатдегидрогеназы); увеличением в плазме активности АЛАТ (аланинаминотрансферазы), АсАТ (аспартатаминотрансферазы), ГГТП (γ-глутамилтранспептидазы), ЩФ (щелочной фосфатазы), содержания общего билирубина и его неконъюгированной фракции; ингибированием белоксинтезирующей функции печени. «Тауцин» (500 мг/кг/день – 9 доз), вводимый в желудок, ослабляет проявления СС14-гепатозогепатита.

Ключевые слова: крысы, тетрахлорметановый гепатозогепатит, комбинация таурина с цинка диаспаратом, гепатопротективное действие

STRUCTURAL, METABOLIC AND FUNCTIONAL DISTURBANCES IN THE LIVER OF RATS WITH TETRACHLORMETHANE-INDUCED HEPATOSHEPATITIS AND THEIR CORRECTION BY «TAUCIN»**Pashko A.U., Bartosh A.N., Bushma M.I.***Grodno State Medical University, Republic of Belarus, 230023, Grodno, Bolshaya Trojitskaya St., 4*

Summary: The purpose of the study was to investigate the hepatoprotective action of combination of taurine with zinc diaspertate ("taucin") in rats with tetrachlormethane-induced hepatosohepatitis. In experiments on 24 outbred male rats by morphological and histochemical studies of the liver and blood biochemical studies it was shown that inserted into the stomach tetrachlormethane (2 ml/kg – 5 doses) causes liver damage. It is accompanied by the appearance of areas of lipid and protein dystrophy, areas of necrosis of the liver parenchyma, leukocyte infiltration; inhibition of activity of SDH (succinate dehydrogenase) and increase in activity of LDH (lactate dehydrogenase) in hepatocytes; increase in activity of ALAT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), GGT (γ-glutamyltranspeptidase), ALP (alkaline phosphatase), the content of total bilirubin and its unconjugated fraction in the plasma; inhibition of function of protein synthesis in the liver. "Taucin" (500 mg/kg/day – 9 doses), inserted into the stomach, has weakened manifestation of tetrachlormethane-induced hepatosohepatitis.

Key words: rats, tetrachlormethane-induced hepatosohepatitis, combination of taurine with zinc diaspertate, hepatoprotective action

Введение

Аминокислота таурин в качестве лекарственного средства применяется при хронической сердечной недостаточности, интоксикации сердечными гликозидами и сахарном диабете (дибикор); травмах глаз, дистрофических заболеваниях роговицы и катаракте (тауфон); как

гепатопротектор (компонент комплексного аминокислотного лекарственного средства «тавамин») [5, 6, 7].

Препараты цинка (окись и сульфат), отдельно, и в комбинации с другими лекарственными средствами, широко применяются наружно в качестве антисептических, вяжущих и противовоспалительных средств при конъюнктивитах и катаральном ларингите, уретритах и вагинитах, угрях и дерматозах, язвах и ранах, ожогах и опрелости, пролежнях и экземе, трещинах заднего прохода и геморрое. Цинка сульфат – компонент поливитамино-минеральных комплексов (таблетки «компливит», «олиговит» и др.). Системно соединения цинка применяют в комбинированной терапии заболеваний печени и соединительной ткани, детском церебральном параличе и гнездном облысении, гипогонадизме и гипоцинкемии. За рубежом для этих целей выпускаются органические соли цинка: цинка аспартат и оротат, оксалат и цитрат, фитат и ацетат [4, 7].

Целью исследования явилось изучение структурно-метаболические и функциональные нарушения в печени крыс с тетрахлорметановым гепатозогепатитом и после коррекции состояния тауцином.

Методика

Опыты проведены на 24 беспородных белых крысах-самцах массой 200 – 250 г в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными. Тетрахлорметан (CCl_4) вводили в виде 50% (по объему) раствора в подсолнечном масле в дозе 2 мл/кг через 1 день в течение 10 дней (5 доз). Испытывали следующие рецептуры «тауцин», составленные по принципу 1 г/моль цинка диаспартата (0,348 г) с различными г/молярными соотношениями таурина: 20 (2,50 г) – «тауцин-20» и 50 (6,25 г) – «тауцин-50». Комбинации веществ вводили в желудок в дозе 500 мг/кг в виде взвеси в слизи крахмала, ежедневно (9 доз). Контрольным крысам вводили подсолнечное масло и слизь крахмала. Через 24 ч. после последнего введения веществ крыс лишали корма в течение 24 ч., декапитировали, брали образцы печени для оценки степени и характера поражения органа и нарушения в нем процессов метаболизма. Кроме того, исследовалась плазма для оценки рутинных биохимических показателей гепатотоксичности.

Методы оценки строения печени и активности ферментов в гепатоцитах: Одну часть кусочков печени фиксировали в жидкости Карнуа и заключали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином и использовали для оценки строения печени. Другие кусочки печени замораживали в жидком азоте и, после монтирования на объектодержателе по принципу «контроль-опыт», помещали в криостат фирмы «Leica CM 1850» при $-15^{\circ}C$. Изготовленные одновременно из материала контрольных и опытных животных криостатные срезы толщиной 10–14 мкм служили для определения содержания рибонуклеопротеинов (РНП) активности СДГ, ЛДГ [2].

Методы оценки маркерных биохимических показателей гепатотоксичности в плазме: определяли активность АлАТ, АсАТ (с помощью анализатора KONELAB 30i, Финляндия), ГГТП и ЩФ; содержание общего белка, общего билирубина и его фракций [1].

Количественную оценку полученных результатов проводили методом непараметрической статистики Манна-Уитни, применяя поправку Бонферрони с использованием пакета программ «Statistica» 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897 [3].

Результаты исследования

Гепатотоксическое действие тетрахлорметана. Строение печени: неповрежденная печеночная ткань представлена на рис. 1А.

Через 10 дней от начала введения крысам CCl_4 (5 доз, через 1 день) регистрировалось нарушение архитектоники печени. В дольках исчезала балочная структура. Отмечалась лейкоцитарная инфильтрация вокруг междольковых печеночных триад, центральных вен, погибших гепатоцитов. В некоторых участках центральной части долек синусоидные капилляры были сужены, часть не определялась, в других – значительно расширены. Регистрировалась жировая дистрофия гепатоцитов 3 степени (в соответствии с критерием Hornboll), с преимущественной локализацией в центрлобулярных зонах. При этом для клеток, расположенных вокруг центральных вен, была характерна крупнокапельная жировая дистрофия. В гепатоцитах промежуточной зоны регистрировалась мелкокапельная жировая и гидрорическая белковая дистрофии с явлениями кариопикноза и кариорексиса. Иногда выявлялись небольшие участки некроза паренхимы печени.

В периферических частях долек вокруг триад сохранялись 1-3 ряда относительно неповрежденных гепатоцитов (рис. 1Б).

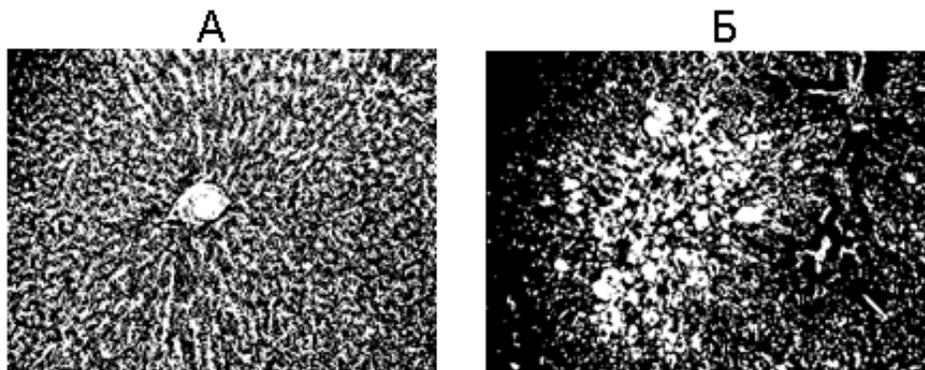


Рис. 1. А – печеночная ткань крыс из контрольной группы; Б – CCl_4 , – поврежденная печеночная долька. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография $\times 100$

Интенсивность выявленных изменений в популяции крыс варьировала в широких пределах. Липиды выявлялись в виде темно-синих капель. В центральных частях долек они имели большие размеры. В периферических – фоновая окраска печеночных клеток была слабая. Выявлялись мелкие липидные капли, располагающиеся в цитоплазме гепатоцитов.

При окраске срезов печени по Маллори в перикапиллярных пространствах в центральной части долек или в области центральных вен обнаруживались коллагеновые волокна. Метаболизм в печени. Печеночная ткань с нормальным содержанием РНП представлена на рис. 2А.

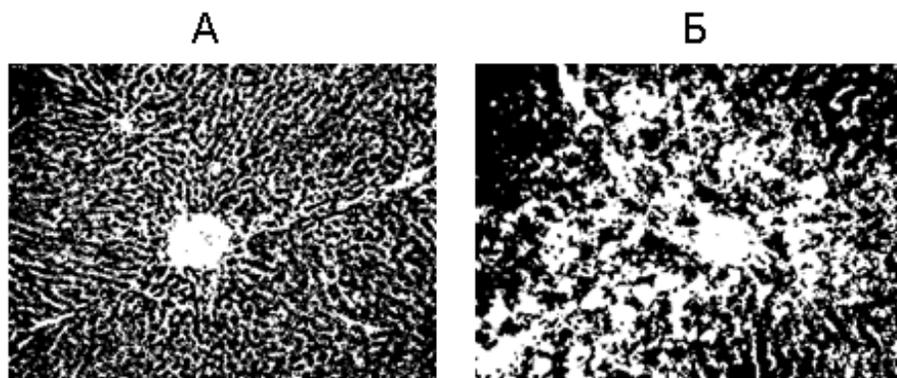


Рис. 2. А – содержание РНП в печени крыс из контрольной группы; Б – Изменения структуры печени и содержания РНП под влиянием CCl_4 . Окраска по Эйнрсону. Микрофотография $\times 100$.

Содержание РНП в поврежденных CCl_4 гепатоцитах гетерогенно. В дистрофически измененных клетках окраска цитоплазмы светлая и неравномерная. Это свидетельствует о снижении их содержания. Цитоплазма периферических гепатоцитов более темная и однородная. В клетках с крупнокапельной жировой дистрофией, располагающихся вокруг центральных вен, РНП не выявлялись. Отмечался полиморфизм ядер печеночных клеток (рис. 2Б). Активность СДГ в печени была снижена на 54%. Продукты реакции – мелкие и средние гранулы синего цвета.

Суммарная активность ЛДГ была повышена на 66%. Фермент выявлялся гетерогенно: снижен в участках повреждения и компенсаторно значительно повышен в сохранившихся неповрежденных областях печени. Продукты реакции в виде гранул синего цвета равномерно распределены в цитоплазме гепатоцитов.

Суммарная активность НАДН-ДГ сохранялась на уровне значений контрольных крыс. В относительно неповрежденных клетках печени она очень высокая и значительно снижена в очагах деструкции. Продукты реакции располагались в цитоплазме гепатоцитов в виде мелких и средних гранул синего цвета.

Показатели гепатотоксичности в плазме. В плазме повышалась активность АлАТ и АсАТ, ГГТП и ЩФ соответственно в 7,2 и 7,1; 2,6 и 3,0 раз. Содержание общего билирубина возрастало в 2,8 раза, преимущественно за счет его неконъюгированной фракции (увеличение в 3,1 раза). Концентрация общего белка снижалась (на 27,9 %), а общего холестерина – не изменялась.

Гепатозащитное действие «тауцин-20». Строение печени: «Тауцин-20» не оказал существенного влияния на характер и степень выраженности тетрахлорметановой гепатопатии. В центральной части долек гепатоциты были также дистрофически изменены. Относительно неповрежденные печеночные клетки находились в периферической части долек, где располагались в 2-5 рядов (рис. 3А).

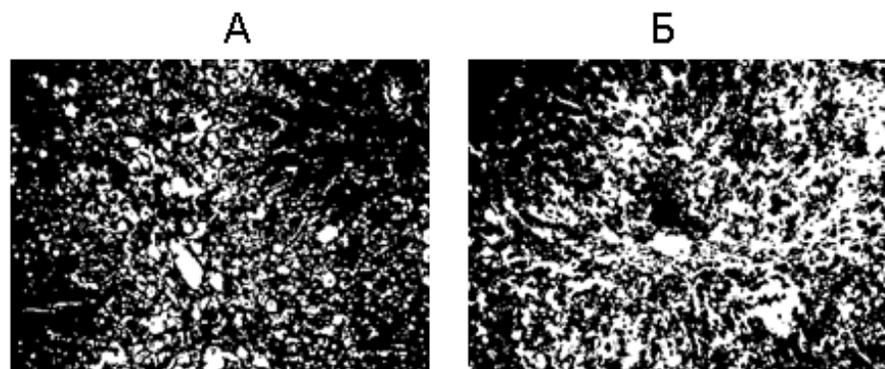


Рис. 3. А – CCl_4 + «тауцин-20» – менее выраженные дистрофические изменения. Окраска гематоксилином и эозином. Б – CCl_4 + «тауцин-20». Окраска по Эйнарсону. Микрофотография $\times 100$.

Интенсивность повреждения печени у разных животных варьировала. Регистрировалась тенденция к увеличению площадей, занимаемых относительно неповрежденными гепатоцитами.

Фоновая окраска структурных липидов была ниже, чем у крыс, получавших CCl_4 . Липидные капли меньших размеров. В перикапиллярных пространствах между гепатоцитами обнаруживалось меньшее количество, чем у контрольных крыс, коллагеновых волокон.

Метаболизм в печени. Содержание РНП в гепатоцитах, а также активности СДГ, ЛДГ и НАДН-ДГ сохранялись на уровне значений крыс, получавших только тетрахлорметан (рис. 3Б).

Показатели гепатотоксичности в плазме. Активности АлАТ и АсАТ, ГГТП и ЩФ, а также содержание общего и неконъюгированного билирубина не изменялись. Уровень конъюгированного билирубина снижался на 55%. Содержание общего белка и холестерина сохранялось на уровне значений животных, получавших только тетрахлорметан.

Гепатозащитное действие «тауцин-50». Строение печени: Степень нарушений строения печени не отличалась от крыс, получавших тетрахлорметан (рис. 4А).

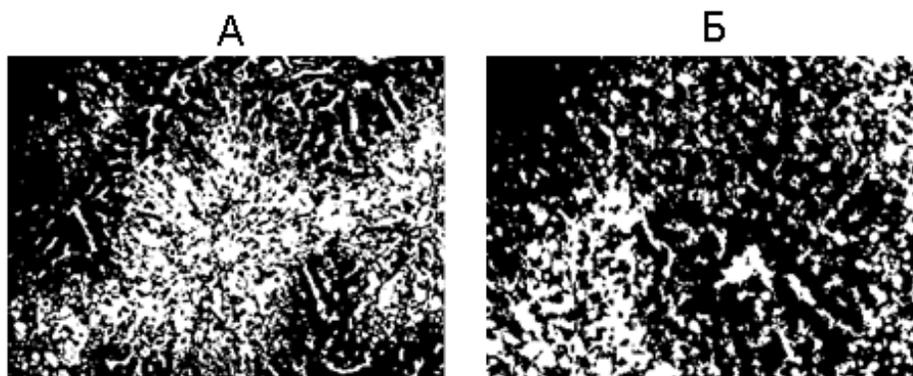


Рис. 4. CCl_4 + «тауцин-50», нет отличий от крыс, получавших CCl_4 . Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. Микрофотография

Содержание липидов в органе было близко к таковому у крыс, получавших CCl_4 в комбинации с «тауцин-20».

Метаболизм в печени. Содержание РНП, а также активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ в печени не отличались от таковых у животных, получавших только тетрахлорметан (рис. 4Б).

Показатели гепатотоксичности в плазме. Активности ферментов-маркеров повреждения плазматической мембраны гепатоцитов (АлАТ, АсАТ и ГГТП) снижалась соответственно на 42, 52 и 52%. Активность ЩФ сохранялась на уровне значений животных, получавших тетрахлорметан. Количество общего билирубина снижалось на 39%, за счет его конъюгированной фракции (не определялась). Содержание конъюгированного билирубина, общего белка и общего холестерина не изменялось.

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, комбинация таурина с цинка дияспаратом «тауцин-20» обладает гепатозащитным действием при тетрахлорметановом поражении печени у крыс. Об этом свидетельствует снижение содержания липидов, коллагеновых волокон в печени и конъюгированного билирубина в плазме. Относительное увеличение содержания таурина в комбинации веществ («тауцин-50»), не влияя на выраженность нарушений строения печени и протекания в ней метаболических процессов, в значительной степени ослабляет проявления гепатопатии, судя по показателям гепатотоксичности в плазме (снижение активности АлАТ, АсАТ и ГГТП, а также содержания общего билирубина за счет его конъюгированной фракции).

Гепатозащитное действие «тауцин» при тетрахлорметановом поражении печени, по-видимому, обусловлено входящими в его состав компонентами. Таурин обладает цитопротекторными, корригирующими метаболизм свойствами и участвует в детоксикации цитотоксичных желчных кислот, с образованием нетоксичных таурохолатов. Кроме того, известна его регуляторная роль в дифференциации и росте клеток [5, 6]. Увеличение в 2,5 раза относительного содержания таурина в комбинации веществ («тауцин-50») сопровождается улучшением показателей гепатотоксичности в плазме без существенного улучшения строения печени.

Цинк входит в состав более 200 ферментов и, поэтому, является внутриклеточным биорегулятором. По-видимому, он, как и таурин, может обладать самостоятельным гепатозащитным действием. Это предположение базируется на том обстоятельстве, что цинк входит в состав супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы – важнейших компонентов ферментной системы антиоксидантной защиты клеток [4, 7].

Выводы

1. Комбинация таурина с цинка дияспаратом («тауцин-20») в общей дозе 500 мг/кг снижает проявления CCl_4 -гепатозогепатита у крыс, судя по результатам морфологических и гистохимических исследований печени.
2. Увеличение относительного содержания таурина в составе «тауцин-50» сопровождается ослаблением проявлений гепатотоксичности, судя по снижению в плазме активности АлАТ, АсАТ и ГГТП (на 42-52%) и выраженности гипербилирубинемии, без существенного улучшения строения печени.

Литература

1. Камышников, В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
2. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Formigari A., Irato P., Santon A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects // *Comp. Biochem. Physiol. Pt. C.* – 2007. – N146. – P. 443-459.
5. Harada, H. Oral taurine supplementation prevents the development of ethanol-induced hypertension in rats // *Hypertens Res.* – 2000. – N23. – P. 277-284.

6. Manovitskaia A.V. Clinical effects of application of taurines in patients with metabolic syndrome // Vopr. Pitan. – 2011. – V.80, N3. – P. 57-61.
7. Razvodovsky Y.E., Doroshenko E.M., Naumov A.V. Taurine and zinc can prevent ethanol induced hyperhomocysteinemia // J. Nutr. – 2007. – V.42, N1. – P. 158-159.

Информация об авторах

Пашко Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры фармакологии им. проф. М.В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: anfstas@inbox.ru

Бартош Алексей Николаевич – ассистент кафедры фармакологии им. проф. М.В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: 68839119@mail.ru

Бушма Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии им. проф. М.В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: 68839119@mail.ru

УДК 615.28:582.682:616.9-089

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИННОВАЦИОННЫХ ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КОРОТКОГО ЛЬНЯНОГО ВОЛОКНА

© Фролова А.В., Смыслов Г.И., Морыганов А.П., Дубина И.Н.

¹Витебский государственный медицинский университет, Беларусь, 210023, Витебск, ул. Фрунзе, 27²Льноперерабатывающий холдинг «ЛенОм», Россия, 646905, г. Калачинск, ул. Черепова, 79А³ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, 153045, г. Иваново, ул. Академическая, д.1⁴НИИ прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии, Беларусь, 210026, Витебск, ул. 1-я Доватора, 7

Резюме: В данной работе приведены результаты доклинического изучения биологической активности изготовленных из белорусского короткого льноволокна ваты медицинской и антимикробных льно-вискозных нетканых материалов с поверхностной плотностью 60 г/м² и 217 г/м². Для придания антимикробного эффекта льносодержащие сорбенты обрабатывали наночастицами серебра, формирование которых проводили экономически выгодными методами с использованием экологически безопасных природных соединений, в том числе растительного настоя «ФитоМП». В качестве атравматичного слоя в перевязочном средстве использовано полиэфирное гардинное полотно с напыленными микрочастицами меди. Биологическая активность полученных материалов оценена в отношении основных возбудителей раневой инфекции *in vitro* и *in vivo*, при этом прослежена зависимость силы эффекта от поверхностной плотности носителя и вида пропитки.

Лабораторным и экспериментальным путем доказана перспективность короткого низкосортного льняного волокна в качестве сырья для получения инновационных перевязочных средств. Установлено, что использование природных соединений для формирования наночастиц серебра обеспечивает высокую биологическую активность получаемым нетканым материалам. Антимикробный эффект зависит от поверхностной плотности материала и более выражен при 217 г/м² и 70% содержании льна. Использование растительного настоя «ФитоМП» в качестве стабилизирующей матрицы для нульвалентного серебра позволяет вдвое снизить количество вводимого в льняной нетканый сорбент металла, достичь выраженного антимикробного эффекта в отношении *S. aureus* и *E. coli*, и очистить раневую поверхность от патогена на 3,21±0,41 сут. в отличие от контроля (на 7,90±0,57 сут.).

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, льняное волокно, вата, перевязочное средство, наночастицы, «ФитоМП»

PROMISING SHORT FLAX FIBER AT THE DEVELOPMENT OF MODERN BIOLOGICALLY ACTIVE DRESSINGS

Frolova A.V., Smyslov G.I., Moryganov A.P., Dubina I.N.

¹Vitebsk State Medical University, Belarus, 210023, Vitebsk, Frunze St., 27²“LenOm” LTD, (Kalatchinsk, Omsk region), Russian, 646905, Kalachinsk, Cherepova Str., 79A³G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 153045, Ivanovo, Academic Sr., 1⁴Institute of Applied Veterinary Medicine and Biotechnology, Belarus, 210026, Vitebsk, 1st Dovatora Sr., 7

Summary: This paper presents the results of pre-clinical study of the biological activity of the Belarusian made short flax fiber wool medical and flax-viscose antimicrobial linen non-woven fabrics with a basis weight of 60 g/m² and 217 g/m². To make the antimicrobial effect of flax-containing sorbents treated with silver nanoparticles, the formation of which was carried out cost-effective methods of using environmentally friendly natural compounds, including herbal infusion "PhytoMP". A polyester curtain cloth with sputtered copper microparticles has used as a nonadhesive layer of bandages. The biological activity of the developed materials measured on major wound infection pathogens *in vitro* and *in vivo*, with the dependence of the effect is traced on the surface density of the carrier and impregnation type.

Laboratory and experimentally proved promising of low-grade short flax fiber as raw material to produce innovative dressings. Found that the use of natural compounds for the formation of silver nanoparticles provides high bioactivity of non-woven fabrics. Antimicrobial effect depends on the surface density of the material and a more pronounced at 217 g/m² with 70% content of flax. Using herbal infusion "PhytoMP" as a matrix for stabilizing silver zerovalent allows to halve the amount of the metal in linen non-woven

sorbent, to achieve strong antimicrobial effect against *S. aureus* and *E. coli*, and purified from the wound surface to the pathogen 3.21±0.41 days, unlike control (on day 7.90±0.57 days).

Key words: antibiotic resistance, flax, cotton, bandage, nanoparticles, "PhytoMP"

Введение

Интенсивное нарастание уровней антибиотикорезистентности у основных возбудителей хирургической инфекции, значительные финансовые затраты на антибактериальную терапию обуславливают поиск новых эффективных средств для местного лечения гнойных ран [1, 3]. Принципиально новым решением проблемы, не требующим применения антибиотиков и антисептиков, выступает создание перевязочных средств на основе нанотехнологий [2, 10, 11, 13]. Независимо от выпускной формы и дизайна, разработки должны обеспечивать комплексное воздействие на динамику течения процесса заживления ран различной этиологии и локализации.

Белорусский рынок перевязочных средств, к сожалению, представлен в основном зарубежными изделиями. При этом короткое льняное волокно, невостребованное в текстильной промышленности, составляет $\frac{3}{4}$ от общего объема сырья, производимого белорусскими льнозаводами. Стойкая мировая тенденция к увеличению спроса на гигроскопичные целлюлозные материалы и изделия на их основе, резкое колебание цен на импортируемый хлопок обуславливают возрастание стратегического значения льняной сырьевой базы.

Придавая особое значение перспективам создания современного производства по выпуску импортозамещающих инновационных медицинских изделий из белорусского льносырья, Россия и Беларусь подписали «Меморандум о намерениях по сотрудничеству в области разработки и внедрения передовых техники и технологий в льняных отраслях Республики Беларусь и Сибирских регионов Российской Федерации». Согласно подписанному Меморандуму на предприятии «ЛенОм» (г. Калачинск, Омская область) из белорусского сырья получено отбеленное медицинское льноволокно по экологически безопасной технологии без использования хлорсодержащих реагентов.

Цель исследования – изучить перспективность использования невостребованного в текстильной промышленности короткого льноволокна, оценив биологическую активность и безопасность произведенных из него ваты и нетканых перевязочных материалов.

Методика

На опытно-производственном оборудовании ОАО «Научно-исследовательский институт нетканых материалов» (г. Серпухов, Московская область) на основе отбеленного медицинского льноволокна, полученного по экологически безопасной технологии без использования хлорсодержащих реагентов, произведены нетканые льно-вискозные полотна в двух оптимальных вариантах – 1) с поверхностной плотностью 217 г/м² и 70% содержанием льняного волокна в смеси и 2) с поверхностной плотностью 60 г/м² и 50% содержанием льняного волокна в смеси. В Институте химии растворов РАН образцы прошли обработку наночастицами серебра, формирование которых осуществляли путем восстановления металла в растворах его солей в присутствии природных полимеров или растительных экстрактов. При монокомпонентной обработке в качестве положительного контроля использован раствор «Повиаргол» (образцы №№ 130, 131). В двух случаях с целью предполагаемого усиления антимикробного эффекта применены композиционные составы, содержащие помимо наночастиц серебра раствор «Санитайзед 89-39» (образцы №№ 140, 141) или полигексаметил-гуанидина гидрохлорид (образцы №№ 142, 143). Растительный настой «ФитoMP» был использован для формирования наночастиц серебра в образцах №№ 136-139. *In vitro* сравнительное изучение антимикробной активности нетканых льно-вискозных материалов проведено на типовых штаммах *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231 и их клинических изолятах, полученных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии», УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», отделения оториноларингологии УЗ «Витебская областная клиническая больница». Микроорганизмы идентифицированы на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux» с использованием стрипов. Чувствительность микроорганизмов к металлизированным тканям определена методом диффузии в агар. Сверху на засеянный агар

накладывали диски (диаметром 6 мм) из фрагментов нетканых льно-вискозных материалов и после суточной инкубации в термостате при $t=37^{\circ}\text{C}$ или через 48 ч. при $t=28^{\circ}\text{C}$ (для *S. albicans*) измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов, по которым судили о выраженности антимикробной активности. Диски образцов №№ 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144 с поверхностной плотностью 60 г/м^2 и 50%-м содержанием льна в смеси имели массу 1,69 мг и содержали по 5.1, 2.4, 1.2, 2.4, 1.2, 1.2+25.2 (мг 10^3) антимикробного агента, соответственно. Диски образцов №№ 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145 с поверхностной плотностью 217 г/м^2 и 70% содержанием льна в смеси имели массу 6,08 мг и содержали по 18.2, 8.5, 4.3, 8.5, 4.3, 4.3+91.2 (мг 10^3) антимикробного агента, соответственно. В контроле использовали диски из фрагментов нетканых льно-вискозных материалов без пропитки.

In vivo изучение биологической активности нетканых льносодержащих материалов проведено на модели гнойной раны у крыс. Каждому животному в рану вводили 2 мл суточной культуры штамма *S. aureus ATCC 25923*, содержащей 1 млрд. микробных тел в 1 мл. В опытной группе лечение ран проводили ежедневными перевязками с испытуемым образцом, комбинированным с полиэфирным гардинным полотном с напыленными микрочастицами меди размером 0,2 мкм (в качестве антимикробной атравматичной сетки). В позитивном контроле в качестве сорбента использовано серебросодержащее полиэфирное нетканое полотно, в отрицательном контроле применены стерильные марлевые хлопчатобумажные салфетки с антисептиком. Повязки фиксировались с помощью пластыря. Критериями заживления раны служили сроки ее очищения от гнойно-некротических масс, появления грануляций, эпителизации и полного заживления.

Санитарно-химическое исследование льняной ваты и необработанных антимикробным агентом нетканых материалов проводили в соответствии с Инструкцией 1.1.10-12-41-2006.

При первичной оценке раздражающего и цитотоксического действия льняной ваты и необработанных антимикробным агентом нетканых материалов яйца с развивающимися куриными эмбрионами в 10-дневном возрасте выдерживали в течение 24 ч. в стационарном положении в термостате при $t=37,8^{\circ}\text{C}$ и влажности 62,5%. Затем 0,3 мл вытяжки из исследуемого образца (в опыте) и 0,3 мл изотонического раствора натрия хлорида (в контроле) дозатором наносили на хориоаллантоисную оболочку и наблюдали за ее состоянием под микроскопом в течение 100".

При изучении местно-раздражающего действия исследуемого образца у кролика его наносили на роговицу правого глаза животного, а в левый глаз – закапывали стерильный физиологический раствор (контроль). Действие оценивали на протяжении 48 ч. по состоянию конъюнктивы глаз.

Для изучения алергизирующего действия морским свинкам интраперитонеально однократно вводили вытяжку из исследуемого образца в дозе 0,5 мл/кг. Через 12 сут. этим животным наносили исследуемую вытяжку на наружную поверхность правого уха и выстриженный участок правого бока, дистиллированную воду (контроль) – на левое ухо и выстриженный участок левого бока. За состоянием кожи следили на протяжении суток и оценивали степень воспалительно-аллергической реакции, как легкую (1 балл), средне выраженную (2 балла) и резко выраженную (3 балла). Отсутствие реакции соответствовало 0 баллов.

Испытания гемолитической активности вытяжки из исследуемого образца проводили *in vitro* в соответствии с требованиями к доклиническому изучению лекарственных средств и биоматериалов [6]. При этом оценивали реакцию суспензии эритроцитов на добавление изотонического раствора, приготовленного из 1 мл исследуемой вытяжки и 9 мг натрия хлорида.

Эксперименты проведены с соблюдением правовых и этических норм использования лабораторных животных при исследовании наноматериалов, в соответствии с утвержденным протоколом этического комитета УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996).

Полученные данные обработаны с помощью прикладного пакета STATISTICA 7, MS Excel 2002 с использованием методов описательной статистики. Различия считались достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные ранее в эксперименте [7, 8] выраженная антимикробная, ранозаживляющая, сорбционная активность льняных тканых образцов, и в то же время, установленная сложность

напыления металлических наночастиц именно из-за высокой капиллярности материала, побудили на дальнейшее изучение отечественного растительного ресурсозобновляемого источника сырья и на поиск способов его обработки антимикробными агентами.

Бактериологические исследования продемонстрировали, что все типовые штаммы возбудителей хирургической инфекции (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*) и их клинические изоляты проявили чувствительность ко всем образцам нетканых льно-вискозных материалов с антимикробной пропиткой. Однако выраженность антимикробного эффекта у образцов оказалась различной и зависела от поверхностной плотности материала, а, следовательно, от вносимой дозы пропитки, и от ее вида. В частности, нетканые материалы с поверхностной плотностью 217 г/м² и 70% содержанием льна оказались более эффективными, чем образцы с поверхностной плотностью 60 г/м² и 50% содержанием льна (рис. 1).

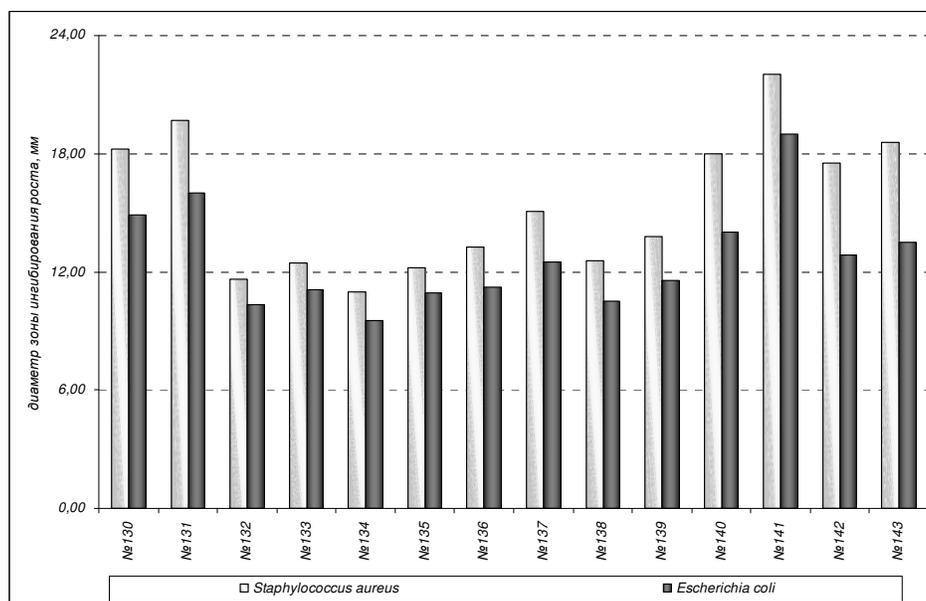


Рис. 1. Оценка выраженности антимикробного эффекта в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* образцами нетканых льносодержащих материалов

Из рис. 1 видно, что максимальный антимикробный эффект присущ образцу № 141, обработанному композиционным составом, содержащим наночастицы серебра и раствор «Санитайзед 89-39». Среди образцов с монокомпонентной пропиткой достоверно максимально выраженный антимикробный эффект ($p < 0,05$) присущ образцам, обработанным раствором «Повиаргол» (№№ 130 и 131). Биологическую активность этого препарата связывают с высоким содержанием в его составе наночастиц серебра с диаметром 4 нм. Известно, что стабилизатором высокодисперсного нульвалентного серебра в нем, защищающим наночастицы от агрегации, выступает поливинилпирролидон – полимер, имеющий структуру поливинилового скелета с полярными группами [4].

Согласно научным литературным данным, в настоящее время интенсивно исследуются возможности иммобилизации наносеребра в различные носители для достижения более выраженного эффекта, чем у «Протаргола» и «Колларгола». Однако сложность создания эффективных средств обусловлена проблемой стабилизации полученных наноразмерных частиц металлов. Применение природных полимеров с этой целью является перспективным, но недостаточно развитым направлением. Встречаются данные о получении коллоидных растворов серебра с помощью растительных экстрактов [9, 12], которые полностью соответствуют предъявляемым к полимерам требованиям (транспорт субстанции без снижения ее активности, отсутствие токсического эффекта, поддержание основных технологических параметров при создании лекарственных форм, способность к биодеструкции).

Из рис. 1 видно, что нетканые материалы (образцы №№ 132-139), обработанные наночастицами серебра, синтезированными экономически выгодными методами при использовании экологически безопасных природных соединений, уступали по активности образцам, пропитанным

«Повиарголом». Вместе с тем, следует обратить внимание на достаточно высокий антимикробный эффект образцов №№ 134 и 138, для обработки которых использованы минимальные количества антимикробных пропиток (по 1,2 мг 10^3 на 1,69 мг материала). Также эксперимент продемонстрировал, что использование настоя «ФитоМП» [5], имеющего в своем составе маклейю мелкоплодную (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde), сем. Маковых (*Papaveraceae*) и подорожник большой (*Plantago major* L.), сем. Подорожниковых (*Plantaginaceae*), в качестве стабилизирующей матрицы для нульвалентного серебра позволяет достичь высокой биологической активности материала.

Настой «ФитоМП» был использован для формирования наночастиц серебра в образцах №№ 136-139. Сущность создания наноконструкта заключалась в переводе серебра из окисленной ионизированной формы в нульвалентное состояние при взаимодействии его соли (AgNO_3) с настоем, в котором полисахариды подорожника выступают в роли восстановителя, а алкалоиды маклейи мелкоплодной, обладающие основными свойствами, обуславливают защелачивание среды, что исключает добавление гидроксидов NaOH. Оптимальные условия синтеза наночастиц серебра выявлены при помощи визуального и инструментального (спектрофотометрический анализ) методов. Так, в ходе эксперимента визуально прослеживалось изменение окраски раствора от светло-коричневой до насыщенной коричневой с желтым оттенком. Проведенное исследование кинетики восстановления серебра ($6 \cdot 10^{-3}$ М) при соотношении компонентов в настое «маклейя мелкоплодная : подорожник большой» 1:2 и при $t=80-90^\circ\text{C}$ показало нарастание интенсивности полосы поглощения металла в зависимости от времени проведения процесса. Формирование четко выраженного максимума в коротковолновой области при $\lambda=420$ нм свидетельствовало об образовании значительного количества наночастиц серебра. Полученные данные подтверждали спектры, снятые методом фотонной корреляционной спектроскопии, согласно которым в исследуемом растворе присутствовали наночастицы серебра (включая оболочку стабилизатора) с преимущественным диаметром 40 нм. Сохранявшиеся в закрытой колбе при $t = 20^\circ\text{C}$ полученные наночастицы серебра ежемесячно исследовали спектрофотометрически на склонность к агрегации. Результаты измерений в течение 5 месяцев констатировали незначительное уширение полосы поглощения при неизменном максимуме поглощения, что подтверждало достаточную стабильность полученных частиц. В ходе эксперимента было отмечено, что для стабилизации более целесообразно использовать соотношение компонентов «маклейя : подорожник» 1:2, чем 1:1, чтобы предотвратить уменьшение вязкости системы, при котором происходит повышение диффузии как ионов, так и частиц серебра, обуславливающее увеличение их размера с последующим облегчением процесса агрегации.

Сравнительный микробиологический анализ показал, что использование настоя «ФитоМП» в качестве стабилизирующей матрицы для нульвалентного серебра позволяет снизить вдвое количество вводимого в льняной сорбент металла, достичь выраженного антимикробного эффекта в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Например, при превосходстве в 1,98 раз в содержании антимикробного агента образец № 133 достоверно уступал по выраженности эффекта в отношении *S. aureus* образцу № 139: диаметры зон ингибирования роста возбудителя ими составили $12,40 \pm 0,52$ мм и $13,80 \pm 0,42$ мм, соответственно ($p < 0,05$). В отношении *E. coli* статистически значимых различий не наблюдалось: $11,10 \pm 0,32$ мм и $11,5 \pm 0,53$ мм, соответственно ($p > 0,05$).

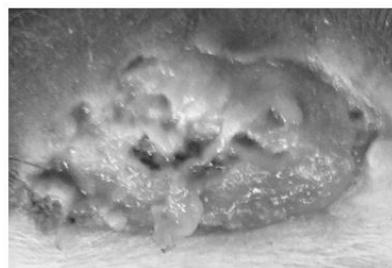
Положительная динамика в лечении экспериментальных гнойных ран при использовании льно-вискозного нетканого образца № 139 представлена в табл. 1 и на рис. 2. Для обеспечения атравматичности перевязочного средства его наружный слой выполнен в виде полиэфирного гардинного полотна с напылением частиц меди размером 0,2 мкм. В ходе эксперимента выявлено, что использование образца № 139 позволяет очистить раневую поверхность от патогена на $3,21 \pm 0,41$ сутки в отличие от контроля (на $7,90 \pm 0,57$ сутки).

Помимо современных перевязочных средств мировая потребность экономически развитых стран в гигроскопической вате составляет в настоящее время около 0,7-1,0 млн. тонн. Сдерживающим фактором ее применения является достаточно высокая стоимость. На предприятии ООО «ЛенОм» (г. Калачинск, Омская область, Россия) благодаря применению принципиально нового физико-механического способа обработки волокон удалось значительно снизить себестоимость конечного продукта при использовании в качестве исходного сырья короткого низкокачественного белорусского льноволокна. Результаты по созданию указанной технологии получения медицинской ваты из короткого льноволокна включены в перечень важнейших достижений Российской Академии наук.

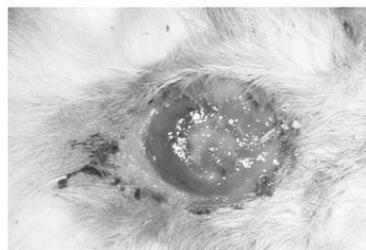
Таблица 1. Динамика течения раневого процесса у крыс при инфицировании *S. aureus*

Образец	Параметры					
	Очищение от микрофлоры	Появление грануляций	Начало эпителизации	50% эпителизация	Полная эпителизация	Полное заживление
	Сроки, сутки (M ± σ)					
Позитивный контроль	3,08±0,28	2,92±0,28	3,08±0,49	4,92±0,28	7,08±0,28	9,15±0,38
№ 134	3,21±0,41	2,54±0,52	2,77±0,44	4,85±0,38	6,77±0,44	8,92±0,28
№ 139	3,21±0,41	2,46±0,52	2,69±0,48	4,08±0,28	6,23±0,44	8,46±0,52
Отрицательный контроль	7,90±0,57	4,50±0,53	4,70±0,48	7,90±0,74	12,60±0,53	18,60±0,52

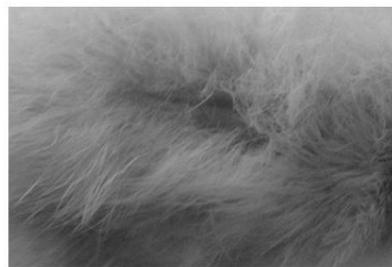
Примечание: различия по всем параметрам в опытных группах в сравнении с контрольной носили статистически значимый характер ($p < 0,05$)



до лечения



3-й день



6-й день



9-й день

Рис. 2. Динамика течения раневого процесса при использовании льно-вискозного нетканого материала №139

Санитарно-химические исследования льняной ваты, нетканых льно-вискозных образцов с поверхностной плотностью 60 г/м² и 217 г/м² без пропитки антимикробными составами (образцы №№144 и 145), проведенные в соответствии с Инструкцией 1.1.10-12-41-2006, продемонстрировали отсутствие запаха у изделий и прозрачность водных растворов. Результаты испытаний образцов по показателю «Микробиологическая чистота» приведены в табл. 2.

Перевязочные средства не должны обладать местно-раздражающим и аллергизирующим действием. Проведенный тест показал, что вытяжки из всех исследуемых образцов не оказывают раздражающего действия на хориоаллантоисную оболочку куриного эмбриона. При экспозиции каждой из вытяжек на оболочке отсутствовали сосудистые проявления и тканевая реакция. Под микроскопом выявлено: оболочка тонкая, не нарушена, прозрачная, с нормально функционирующей сетью кровеносных сосудов и капилляров. При изучении влияния вытяжек из исследуемых образцов на конъюнктиву глаз у кроликов установлено, что они не отличались от стерильного физиологического раствора и не проявляли местно-раздражающего эффекта. Это подтверждает, что все льно-вискозные образцы не содержат компонентов, обладающих

раздражающим действием на слизистые оболочки, не проявляют местных гистотоксических свойств и могут быть отнесены к I классу веществ по местно-раздражающим свойствам.

Таблица 2. Микробиологическая чистота образцов ваты льняной гигроскопической хирургической и льно-вискозных нетканых материалов

Образец	Общее число бактерий, КОЕ/г	Общее число дрожжеподобных и плесневых грибов, КОЕ/г	<i>Enterobacteriaceae</i> в 10 г.	<i>S. aureus</i> в 10 г	<i>P. aeruginosa</i> в 10 г
Норматив	10^3	10^2	не допускается		
Вата льняная гигроскопическая хирургическая	$< 1 \times 10^1$	$9,0 \times 10^1$	не обнаружено		
Материал нетканый льно-вискозный (№144)	$< 1 \times 10^1$	$9,0 \times 10^1$	не обнаружено		
Материал нетканый льно-вискозный (№145)	$< 1 \times 10^1$	$9,0 \times 10^1$	не обнаружено		

При наружном нанесении на ухо и выстриженный участок бока морским свинкам вытяжек из исследуемых образцов после их интраперитонеального введения ни у одного сенсibilизированного животного не отмечено гиперергической реакции кожи, что соответствует оценочным 0 баллам и подтверждает отсутствие аллергизирующих свойств льно-вискозных материалов.

Испытания *in vitro* гемолитической активности вытяжек из исследуемых образцов констатировали, что уровень гемолиза, индуцированный экспозицией вытяжек из исследуемых образцов, составляет 0,25% при допустимом не более 2%. Эти данные свидетельствуют об отсутствии цитотоксического действия всех исследуемых льно-вискозных образцов.

В полученных отзывах и отчетах по клиническим испытаниям «Ваты медицинской гигроскопической хирургической льняной стерильной и нестерильной» в лечебных учреждениях России и Беларуси констатируется, что изделие безопасно, обладает рядом преимуществ по сравнению с ватой из хлопка и может быть рекомендовано к широкому применению в различных областях медицины. При апробации в отделениях ОРВИ и нейроиинфекции, эндокринологии, неврологии, кардиоревматологии, реанимации выявлено, что льняная вата гипоаллергенна, хорошо формируется в шарик, обладает повышенной гигроскопичностью, не царапает кожу, хорошо прилежит при соприкосновении с тканями, не раздражает их, в том числе слизистую глаз, сохраняет свойства после высокотемпературной (в течение 20' при $t=132^\circ\text{C}$, $P=2,2$ атм.) и радиационной стерилизации.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать выводы о перспективности и целесообразности использования невостробованного в текстильной промышленности льноволокна при разработке современных перевязочных средств для местного лечения раневой инфекции, что позволит снизить потребление импортного дорогостоящего хлопкового сырья.

Использование полиэфирного серебросодержащего сорбента в комбинации с атравматичной полиэфирной сеткой с напыленными микрочастицами меди позволяет очистить раневую поверхность от *S. aureus* вдвое быстрее по сравнению с контролем. Замена полиэфирного сорбента на льняное нетканое полотно позволяет вдвое сократить сроки заживления экспериментальной раны.

Льносодержащие изделия нетоксичны и безопасны; их высокая биологическая активность и биосовместимость указывают на необходимость дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику.

Литература

1. Абаев Ю.К. Лекарственные средства в лечении ран // Мед. знания. – 2010. – №6. – С. 2-5.
2. Адамян А.А. Лечение гнойных ран «Гелевином» и биологически активными дренирующими сорбентами // Хирургия. – 1998. – №3. – С. 28-30.

3. Власова Н.В. К вопросу о политике применения антибиотиков в хирургии // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2003. – Т.5, №4. – С. 389-390.
4. Копейкин В.В., Панарин Е.Ф. Водорастворимые наноконпозиты нуль-валентного металлического серебра с повышенной антимикробной активностью // ДАН. – 2001. –Т.38, №4. – С. 497-500.
5. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П. «ФитоМП». Целесообразно ли применение фитосредств при хирургической инфекции? // Новости хирургии. – 2006. – №1. – С. 20-29.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.Х. Хабриева. 2-е изд. – М., 2005. – 399 с.
7. Фролова А.В., Генералов И.И. Сравнительный анализ антимикробной активности наночастиц металлов // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т.11, №4. – С. 53-58.
8. Фролова А.В., Дубина И.Н. Лабораторно-экспериментальное обоснование перспективности разработки перевязочных средств с нанопокрытием // Учен. записки УО ВГАВМ. – 2012. – Т.48, Вып.2. – С. 189-193.
9. Begum N.A. Biogenic synthesis of Au and Ag nanoparticles using aqueous solutions of Black Tea leaf extracts // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2009. – V.71. – P. 113-118.
10. Cavanagh M.H. Evaluating antimicrobial efficacy of new commercially available silver dressings // Int. Wound J. – 2010. – V.7, N5. – P. 394-405.
11. Cencetti C. Preparation and characterization of antimicrobial wound dressings based on silver, gellan, PVA and borax // Carbohydr. Polymers. – 2012. – V.90, N3. – P. 1362-1370.
12. Nadagouda M.N. Green synthesis of silver and palladium nanoparticles at room temperature using coffee and tea extract // Green Chem. – 2008. – V.10. – P. 859-862.
13. Percival S.L., Slone W., Linton S. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates // Int. Wound J. – 2011. – V.8, N3. – P. 237-243.

Информация об авторах

Фролова Аэлита Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет». Респ. Беларусь. E-mail: aelita_frolova@tut.by

Смыслов Геннадий Иванович – президент льноперерабатывающего холдинга «ЛенОм». E-mail: gis@oz.ru

Морыганов Андрей Павлович – доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией химии ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН. E-mail: vnq@iscras.ru

Дубина Иван Николаевич – кандидат ветеринарных наук, доцент, директор НИИ прикладной ветеринарной медицины и биотехнологии. Респ. Беларусь. E-mail: dubinain@mail.ru

УДК 615.28:582.:616.9-089

**НОВЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ, СПОСОБНЫЕ РАЗРУШАТЬ МАТРИКС БИОПЛЕНОК
© Фролова А.В., Сенькович С.А., Плотников Ф.В.**

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь, 210023, Витебск, ул. Фрунзе, 27

Резюме: Цель исследования – проанализировать способность биологически активных агентов, эффективных в отношении планктонных форм, воздействовать на экзополимерный матрикс биопленок.

Показано, что растительные извлечения и текстильные материалы, обработанные нано- и микрочастицами металлов, эффективные в отношении планктонных форм микроорганизмов, могут выступать в качестве перспективной альтернативы антибиотикам, благодаря их способности разрушать экзополимерный матрикс биопленок.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, биопленка, растительные извлечения, льняное волокно, наночастицы, «ФитоМП»

NEW ANTIMICROBIAL AGENT CAPABLE OF DESTROYING BIOFILMS MATRIX

Frolova A.V., Senkovich S.A., Plotnikov F.V.

Vitebsk State Medical University, Belarus, 210023, Vitebsk, Frunze St., 27

Summary: The aim of the study – to analyze the ability of biologically active agents that are effective against planktonic forms of microorganisms to affect the matrix of biofilms.

It is shown that the herbal extract and textiles treated metal nano- and microparticles effective against planktonic forms of microorganisms may serve as a promising alternative to antibiotics due to their ability to break down biofilms matrix.

Key words: antibiotic resistance, biofilms, herbal extracts, flax, nanoparticles, "PhytoMP"

Введение

Микробиологические исследования демонстрируют высокий, постоянно прогрессирующий уровень антибиотикорезистентности у вегетирующих в хирургических стационарах возбудителей [2, 3, 10, 15]. Укоренившееся восприятие бактерий, как одноклеточных форм жизни, с развитием техники и молекулярно-генетических методов исследования кардинально изменилось. В настоящее время уже неоспоримым является существование участвующих в патологическом процессе микроорганизмов в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ, окруженных экзополисахаридным матриксом, и функционирующих как скоординированный консорциум [1, 4, 12, 14].

Существуют различные пути преодоления факторов защиты бактерий в составе биопленок, среди которых увеличение концентрации антибактериальных препаратов, использование веществ, разрушающих полисахаридный матрикс или внеклеточную ДНК, применение ингибиторов *quorum sensing* [7]. Однако многообразие локализации и форм хронического и рецидивирующего инфекционного процесса свидетельствует об отсутствии единого подхода к профилактике образования и элиминации биопленок. Внеклеточный матрикс и его компоненты выступают в качестве барьера, уменьшающего концентрацию средства непосредственно возле бактерии. Поэтому особую актуальность на сегодняшний день представляет поиск антимикробных агентов, влияющих на жизнеспособность микроорганизмов в культуре и биопленках. При этом принципиально новым направлением выступает использование наночастиц металлов для придания специфических свойств модифицированным ими материалам [8, 9].

Цель исследования – проанализировать способность биологически активных агентов, эффективных в отношении планктонных форм, воздействовать на экзополимерный матрикс биопленок.

Методика

Для сравнительного анализа антимикробной активности в отношении биопленок возбудителей раневой инфекции были взяты полученные на оборудовании компании ERKO Truetzschler GmbH (Германия) образцы нетканых льносодержащих материалов: № 149 (лен 50% + полипропилен 50% + полиэфирная пленка толщиной 0,02 мм, иммобилизация наночастиц Ag 50 нм в структуру волокна), № 125 (лен 50% + полипропилен 50%, иммобилизация наночастиц Ag 25 нм в структуру волокна) и № 46 (ткань льняная 100% с напылением микрочастиц Cu размером 0,3 мкм). Образец № 139 был получен на опытно-производственном оборудовании ОАО «Научно-исследовательский институт нетканых материалов» (г. Серпухов, Московская область) на основе отбеленного медицинского льноволокна и обработан наночастицами серебра с размером 40 нм, для формирования которых использовался растительный настой «ФитомП» [5]. В качестве контроля использовался нетканый льносодержащий материал без обработки.

Мономикробные биопленки *S. aureus* ATCC 6538 и *P. aeruginosa* ATCC 9027 получены на нитроцеллюлозной мембране. Для этого 10 мл взвеси *S. aureus* ATCC 6538 и *P. aeruginosa* ATCC 9027 в концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл вносили в стерильную чашку Петри с мясо-пептонным агаром. Предварительно на агар помещали стерильную мембрану из инертного материала, на которой и происходило формирование биопленки. После 3 суток инкубации при температуре 37°C мембрану извлекали, биопленку с мембраны смывали стерильным физиологическим раствором. Для визуализации матрикса использован водный раствор Конго красного с добавлением 10% раствора Гвин 80 и 10% карболового фуксина. К полученной суспензии добавляли в избытке 0,5% раствор Конго красного. Суспензию дважды отмывали физиологическим раствором для удаления не связанного раствора Конго красного с осаждением матрикса центрифугированием при 1000 оборотов/минуту в течение 75 мин. после каждой отмывки. Суспензию замораживали и хранили при -25°C до использования.

Непосредственно перед проведением эксперимента готовили рабочую суспензию матрикса. Для этого 0,9% раствором NaCl разводили размороженную суспензию матрикса до оптической плотности 2,5 Еоп на многоканальном спектрофотометре при длине волны 492 нм и вносили по 0,15 мл суспензии матрикса в лунки 96-луночного планшета для иммуноферментного анализа. Далее 0,1 м раствором фосфатного буфера с pH 7,4 доводили оптическую плотность суспензии до 2 Еоп. В качестве консерванта в суспензию добавляли азид натрия до концентрации 2 мг/мл. Затем определяли способность антимикробного агента разрушать матрикс.

Реакционную смесь готовили из 0,1 мл объекта исследования и 0,3 мл рабочего раствора экзополимерного матрикса, в контрольных пробах использовали 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. После 24 час. инкубации при $t=37^\circ\text{C}$ в пробирках типа эппендорф проводили осаждение нераспавшихся компонентов матрикса путем центрифугирования при 10000 об/мин. в течение 10 минут. По 0,15 мл надосадка помещали в лунки полистиролового планшета для иммуноферментного анализа и определяли его оптическую плотность на спектрофотометре Ф-300 при $\lambda = 492$ нм. Высвободившийся при разрушении матрикса Конго красный изменял оптическую плотность раствора. Уровень активности объекта оценивали по формуле: $\text{Акт} = (E_{\text{оп}_0} - E_{\text{оп}_k}) \times 1000$, где $E_{\text{оп}_0}$ – оптическая плотность раствора образца, OD; $E_{\text{оп}_k}$ – оптическая плотность раствора в контрольной пробе, OD [11]. Определение активности каждого объекта проводили трехкратно. Также количественная характеристика разрушающей способности антимикробного агента оценена по концентрации (К) Конго красного, высвободившегося при разрушении комплекса красителя с компонентами экзополимерного матрикса, и рассчитана по формуле: $K_{\text{мкг/мл}} = [-0,004 + 0,049 \times (E_{\text{оп}} - E_k)] \times 1000$, где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность надосадка в опытной лунке, E_k – оптическая плотность надосадка в контрольной лунке. В качестве контроля использован физиологический раствор.

Способность антимикробного агента разрушать экзополимерный матрикс биопленки выявлена с помощью световой и конфокальной микроскопии.

Полученные данные обработаны с помощью прикладного пакета STATISTICA 7, MS Excel 2002 с использованием методов описательной статистики. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что как на самой нитроцеллюлозной мембране, так и под контрольным образцом нетканого льносодержащего материала (без обработки) формировалась микробная биопленка: на 1-й день – 10^3 КОЕ/см², на 3-й – 10^6 КОЕ/см², на 5-й – 10^9 КОЕ/см². При этом образцы металлизированных льносодержащих материалов на 1-й, 3-й, 5-й дни при

исследовании методом диффузии в агар обладали антимикробным эффектом в отношении культуры *S. aureus*. На рис. 1 продемонстрирована активность образцов в первые сутки эксперимента.

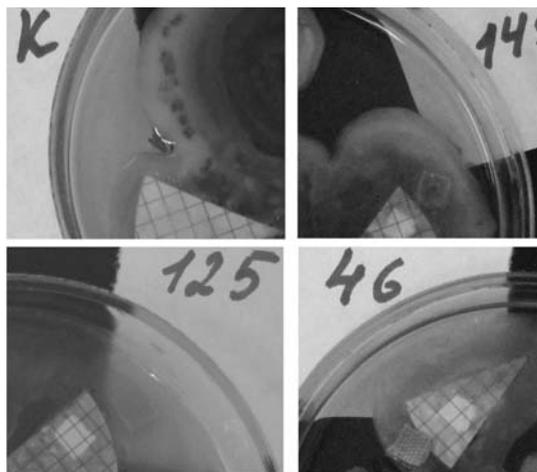


Рис. 1. Антимикробная активность образцов, обработанных частицами металла, в отношении биопленки возбудителя

На рис. 1 отчетливо видны участки нитроцеллюлозной мембраны, на которых в период формирования биопленки возбудителем находились соответствующие образцы текстильных металлизированных материалов (№№ 149, 125, 46).

При просмотре в системе «Leica DM 2000» с программным обеспечением «Leica application suit V.3.6.0, камера DFX 295» обнаружено, что нетканый сорбент № 139 на основе отбеленного медицинского льноволокна и обработанный наночастицами серебра с размером 40 нм, для формирования которых использовался растительный настой «ФитoМП», способен разрушать экзополимерный матрикс как *P. aeruginosa* ATCC 9027, так и *S. aureus* ATCC 6538, однако активность в отношении последнего более выражена (рис. 2).

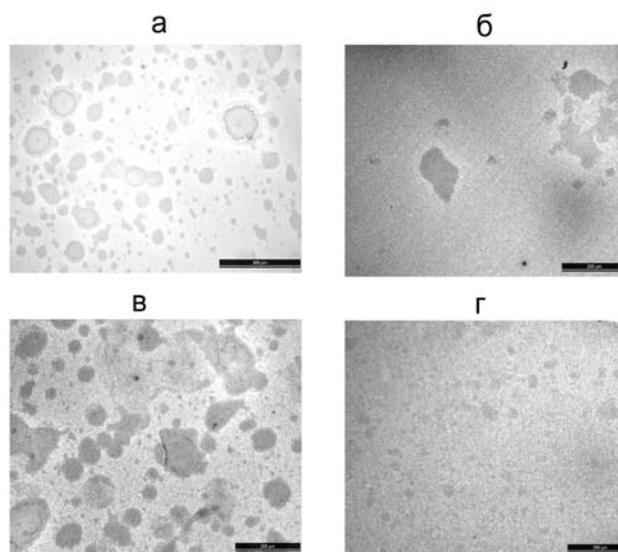


Рис. 2. Разрушение экзополимерного матрикса биопленки под действием нетканого льносодержащего образца № 139.

Примечание. сформированный матрикс: *P. aeruginosa* ATCC 9027 (а) и *S. aureus* ATCC 6538 (в); разрушенный: *P. aeruginosa* ATCC 9027 (б) и *S. aureus* ATCC 6538 (г)

При послыном сканировании на конфокальном микроскопе «Leica TCS SPE DMI 4000» с программным обеспечением «LAS AF» выявлено, что после обработки этим сорбентом поверхности нитроцеллюлозной мембраны происходит уменьшение толщины биопленки *S. aureus* ATCC 6538 со 112 мкм до 53 мкм (рис. 3).

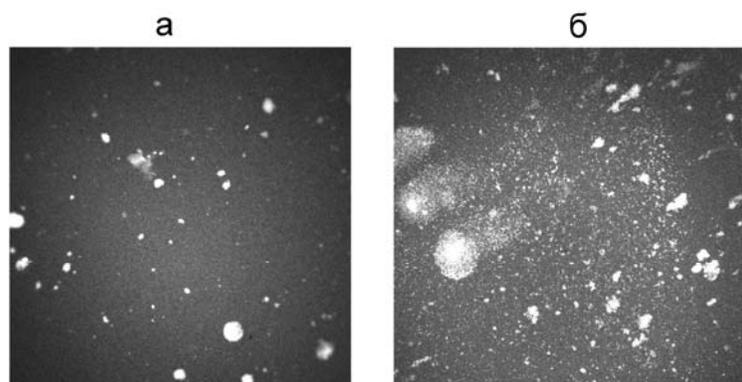


Рис. 3. Суспензия экзополимерного матрикса биопленки *S. aureus* ATCC 6538 после инкубации с 0,9% NaCl (а) и вытяжкой из нетканого льносодержащего образца № 139 (б) (конфокальная микроскопия, объектив 10х)

В настоящее время встречаются ссылки на исследования способности растительных соединений влиять на биопленки, но механизмы их антибиопленочного действия пока не раскрыты [11, 13]. С учетом полученных ранее данных о выраженной антимикробной и модифицирующей активности в отношении персистентного потенциала микроорганизмов у растительных извлечений представляло интерес выявить у них способность влиять на экзополимерный матрикс биопленок. О высокой активности позволяют судить количественные данные, отражающие взаимосвязь между интенсивностью разрушения комплекса биопленки с Конго красным и увеличением оптической плотности надосадка за счет высвобождения красителя. Ранее [6] было определено, что в 1 мл рабочей суспензии должно содержаться 12,2 мг сухого матрикса и 0,1 мг Конго красного.

Так, концентрация высвободившегося Конго красного при разрушении экзополимерного матрикса *S. aureus* ATCC 6538 под воздействием льняного сорбента № 139 составила 18,54 мкг/мл, взятых в качестве контроля – «Септоцида Р плюс» – 5,91 мкг/мл, фенолсодержащих эфирных масел «Базилика» – 3,35 мкг/мл, «Фенхеля» – 4,62 мкг/мл, «Чайного дерева» – 0,61 мкг/мл.

Уровни активности, полученные после 24 часов инкубации в пробирках типа эппендорф реакционной смеси из исследуемого образца и экзополимерного матрикса возбудителя, выраженные в оптической плотности при длине волны 492 нм, отражены в табл.

Таблица. Уровень активности образцов, расщепляющих экзополимерный матрикс *S. aureus* ATCC 6538

Образец	Оптическая плотность при длине волны 492 нм	Достоверность различий, р
Лен, пропитанный iSys	0,187±0,07	p<0,01
«Эвкалипт»	0,119±0,02	p<0,01
сетка «Асептика»	0,170±0,03	p<0,01
Акваспан, пропитанный iSys	0,145±0,02	p<0,01
Ag ⁰ , стабилизированное «ФитоМПом»	0,514±0,12	p<0,01
«Базилик»	0,204±0,00	p<0,01
«ФитоМП»	0,401±0,12	p<0,01
«Фенхель»	0,230±0,06	p<0,01
«Чайное дерево»	0,148±0,00	p<0,01
Контроль (NaCl)	0,054±0,00	

Примечание: Различия во всех опытных группах в сравнении с контрольной носили статистически значимый характер (p<0,05)

Заключение

Установленная выраженная активность в отношении планктонных и биопленочных форм возбудителей раневой инфекции у растительных извлечений, льносодержащих материалов, обработанных микрочастицами меди и наночастицами серебра, стабилизированного настоем «ФитоМП», демонстрируют перспективность биологически активных компонентов растительного происхождения в качестве антимикробных агентов, альтернативных традиционным.

Литература

1. Афиногенова, А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А.Г. Афиногенова // Травматол. и ортопедия России. – 2011. – №3. – С. 119-125.
2. Бархатова Н.А. Динамика резистентности возбудителей локальных и генерализованных форм инфекций мягких тканей // Казан. мед. журнал. – 2009. – Т.90, №3. – С. 385-390.
3. Белоцерковский Б.З. Антибиотики в хирургии и интенсивной терапии // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т.7, №2. – С. 70-76.
4. Гинцбург, А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2011. – №3. – С. 99-109.
5. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П. «ФитоМП». Целесообразно ли применение фитосредств при хирургической инфекции? // Новости хирургии. – 2006. – №1. – С. 20-29.
6. Плотников Ф.В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку // Новости хирургии. – 2012. – №5. – С. 575-581.
7. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections // Int. J. Artif. Organs. – 2010. – N34. – P. 752-758.
8. Cavanagh M.H. Evaluating antimicrobial efficacy of new commercially available silver dressings // Int. Wound J. – 2010. – V.7, N5. – P. 394-405.
9. Cencetti C. Preparation and characterization of antimicrobial wound dressings based on silver, gellan, PVA and borax // Carbohydr. Polymers. – 2012. – V.90, N3. – P. 1362-1370.
10. Eady E.A., Cove J.H. Staphylococcal resistance revisited: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2003. – N16. – P. 103-124.
11. Effects of cranberry extracts on growth and biofilm production of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species / K.L. LaPlante, S.A. Sarkisian, S. Woodmansee et al. // Phytother. Resurch. – 2012. – Vol.6, No9. – P. 1371-1374.
12. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections // Cell. Microbiol. – 2009. – N11. – P. 1034-1043.
13. Silva M.S., Brandao D.O., Chaves T.P. et al. Study bioprospecting of medicinal plant extracts of the semiarid northeast: contribution to the control of oral microorganisms [Электронный ресурс] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2012. – N681207. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
14. Sutherland I.W. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework // Microbiology. – 2001. – V.147, Pt.1. – P. 3-9.
15. Plowman R. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed // J. of Hospital Infection. – 2001. – N47. – P.198-209.

Информация об авторах

Фролова Аэлита Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет». Респ. Беларусь. E-mail: aelita_frolova@tut.by

Сенькович Сергей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет». Респ. Беларусь. E-mail: vokul@tut.by

Плотников Филипп Викторович – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии. Респ. Беларусь. E-mail: plotnikov@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 615.015+616-001.8

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСТРОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ГИПОКСИИ АНТИГИПОКСАНТАМИ

© Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева О.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В обзоре рассмотрены общие механизмы формирования острых экзогенных гипоксических состояний и способы адаптации организма к ним, подробно описаны особенности изменения биоэлектрической активности головного мозга и его энергетического обмена на фоне нарастающей острой гипоксии экзогенной природы. Особое внимание уделено вопросам фармакологической коррекции острой экзогенной гипоксии антигипоксантами с акцентом на возможность использования в качестве протекторов гипоксических состояний комплексных соединений металлов переменной валентности и природных биологически активных соединений. Представлены оригинальные сведения о высокой эффективности цинксодержащих металлокомплексных антигипоксантов при острой гипоксии, отмечена перспективность применения селеносодержащих металлокомплексов с цинком (II) в качестве комплексообразователя.

Ключевые слова: острая экзогенная гипоксия; фармакологическая коррекция; антигипоксанты; энергетический обмен

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ACUTE EXOGENOUS HYPOXIA BY ANTIHYPOXANTS

Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva O.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Common mechanisms of acute exogenous hypoxia formation and ways of organism adaptation to this condition are considered in the review. The characteristics of brain bioelectrical activities and its energy metabolism during acute exogenous hypoxia are described in detail. Special attention has been devoted to the problem of acute hypoxia pharmacological correction by antihypoxants with emphasis on possibility to use metal-complex compounds including variable valence metals and nature biologically active substances as hypoxprotectors. The original data confirm high efficacy of zinc-contained metal-complex antihypoxants in acute hypoxia formation. The prospects of selenium-containing metal-complexes with zinc (II) as a center of complex molecule are noted.

Key words: acute exogenous hypoxia; pharmacological correction; antihypoxants; energy metabolism

Введение

Развитие научных направлений, имеющих прямое отношение к фармакологии, физиологии и медицине экстремальных состояний, позволяет рассматривать участие гипоксического фактора в процессах жизнедеятельности как с положительной стороны (реже), так и с отрицательной (чаще) [34, 114, 143].

Как известно, гипоксия представляет собой состояние, характеризующееся снижением уровня обеспечения организма молекулярным кислородом (O₂) или же связанное с проблемой утилизации газа в ходе осуществления внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. В любой из указанных ситуаций организм демонстрирует признаки кислородного голодания различной степени выраженности [99, 150].

Следует отметить, что проявления кислородной недостаточности также могут возникать вследствие ишемии тканей и органов. Однако, ишемические состояния согласно патогенетическим механизмам их формирования проявляются не только снижением показателя напряжения O₂ в страдающих биологических тканях, но в значительной степени обусловлены проблемами доставки к ним энергетических субстратов и, в первую очередь, глюкозы. В связи с этим, ишемию приходится расценивать как более тяжелое и опасное явление, т.к. на её фоне гораздо быстрее

снижается энергетический потенциал клеток, что в первую очередь обусловлено кризисом производства АТФ в митохондриальном компартменте [27, 33, 139].

Как правило, в исследованиях, изучающих общие и местные влияния гипоксии на организм, феномен кислорододефицита рассматривается с позиций патологии. В большинстве учебных пособий по патофизиологии гипоксию характеризуют как типический патологический процесс. Однако в ходе реализации различных режимов активности человек может испытывать на себе влияние физиологической гипоксии. Так, например, кислородный дефицит возникает в мышцах при условии их продолжительного сокращения [72, 200]. Из-за напряжения мыслительных процессов также происходит снижение содержания кислорода в мозговой ткани и, особенно, в коре головного мозга [23, 138]. Признаки гипоксии иногда могут выявляться в органах с относительно низким уровнем метаболизма (печень, почки, желудочно-кишечный тракт) при отсутствии патологических изменений, но при существенном увеличении их функциональной активности [24, 196]. Не случайно гипоксические тренировки включены в комплекс упражнений в качестве обязательного элемента базовой подготовки для определённых категорий здоровых людей – спортсменов, военнослужащих, работников МЧС, деятельность которых предполагает необходимость преодоления значительных, а порой и критических физических нагрузок.

В настоящее время общепризнано, что кратковременная гипоксия выполняет в организме роль натурального сигнала, инициирующего полимодальные реакции, включая и рефлекторные, приводящие целостный организм в активное состояние, повышающие чувствительность органов-мишеней к действию внешних и внутренних раздражителей.

Изменения, возникающие в организме в ответ на формирование гипоксического статуса, протекают в 3 этапа, которые тесно связаны друг с другом и с трудом поддаются чёткому разграничению: 1) первичный ответ на воздействие собственно гипоксического фактора; 2) каскад вторично обусловленных гипоксией нарушений; и 3) формирование комплекса компенсаторных и приспособительных реакций, развивающихся на фоне кислородной недостаточности [14, 69].

Степень манифестации и последовательность возникновения постгипоксических осложнений, как известно, в значительной мере предопределяются этиологией гипоксии и скоростью нарастания кислородной недостаточности. Так, например, после острой кровопотери (циркуляторная гипоксия) компенсаторные реакции быстрого типа системы гемодинамики обеспечивают вполне удовлетворительные показатели снабжения кровью головного мозга на протяжении длительного периода времени, в первую очередь за счёт вовлечения механизмов, приводящих к централизации кровообращения. При этом локализованные на периферии органы (почки и печень) могут серьёзно страдать с возможностью развития в них необратимых изменений. Последнее нередко приводит организм к гибели даже после восстановления объёма циркулирующей крови и прекращении гипоксического воздействия [2, 180].

Полиэтиологичность гипоксических состояний, существенные различия симптомокомплексов, характеризующих отдельные виды кислородной недостаточности, требует их систематизации в первую очередь по происхождению и особенностям проявления. В связи с этим, на протяжении XX века было предложено большое количество классификаций гипоксии, наиболее практичными из которых, по мнению большинства исследователей, оказались те, которые демонстрировали подход к проблеме, основанный в первую очередь на совершенствовании способов инструментальной и фармакологической коррекции кислороддефицитных состояний, возникающих у людей в пределах их среды обитания, а также в условиях воздействия вредных факторов производственной деятельности, для расширения спектра адаптивных возможностей организма к гипоксии, в том числе и к острым вариантам её течения [3, 69, 113].

Базовые механизмы адаптации организма к гипоксии

Адаптация организма к кислородной недостаточности представляет собой постепенно развивающийся процесс, способствующий повышению резистентности организма к гипоксии. Результатом адаптационного процесса является, способность человека удовлетворительно выполнять свои обязанности при опасно низких концентрациях кислорода [22, 69, 166]. Адаптация к гипоксии осуществляется в ходе взаимодействия 4-х различных по направленности механизмов [71, 119, 148, 190, 194].

1. В первую очередь включаются механизмы, мобилизация которых приводит к стабилизации доставки в организм кислорода, что в значительной мере компенсирует его недостаток в среде обитания. К ним относят лёгочную гипервентиляцию, активацию сердечной деятельности, увеличение в крови числа эритроцитов, повышение сродства гемоглобина к кислороду.

2. Важная роль принадлежит процессам, снижающим негативное влияние гипоксемии, направленным на улучшение транспорта кислорода к головному мозгу, миокарду и другим жизненно важным органам. Их вовлечение в процесс адаптации подтверждается расширением артерий и прекапиллярных сфинктеров (мозг, сердце и т. д.), увеличением капиллярных сетей, повышением проницаемости клеточных мембран для газов крови, повышением способности клеток к утилизации кислорода, что особенно характерно для поперечнополосатой мускулатуры и связано с увеличением содержания в саркомерах миоглобина.
3. На более поздних этапах адаптации к гипоксии подключаются механизмы повышения способности клеток и тканей к утилизации кислорода из крови с одновременным увеличением производства АТФ. Последнее обеспечивается за счёт усиления аффинитета конечного фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы к кислороду, вызванного количественными и качественными изменениями в митохондриальном компартменте. На этом этапе развития событий также допускается возможность временного улучшения в электронно-транспортной цепи процессов сопряжения окисления и фосфорилирования.
4. Важным механизмом адаптации к гипоксии справедливо считают увеличение анаэробной составляющей в синтезе АТФ, обусловленной активацией гликолитических реакций.

Следует отметить, что комплекс реакций, направленных на компенсацию возможных последствий тех или иных «сложных» состояний человека, в том числе и при осуществлении экстремальных видов деятельности, активируется одновременно и в составе практически всех функциональных систем. Например, при экзогенных формах гипоксии, несмотря на явное снижение содержания кислорода в окружающей среде, в течение определённого периода в артериальной крови и межклеточной жидкости не происходит существенных сдвигов уровня напряжения O_2 , углекислого газа (CO_2) и величины рН [43, 73, 181]. Тем не менее, рано или поздно при высокой степени напряжения адаптационных механизмов эффективность их снижается, что проявляется симптомами острой или хронической кислородной недостаточности.

Таким образом, в ситуации неизбежной перспективы смены «сложного» физиологического состояния на патологический процесс с формированием гипоксического статуса, особую важность приобретают превентивные меры, направленные на защиту организма от гипоксии и повышение его резистентности к дестабилизирующим влияниям [3, 179].

Гипоксические состояния экзогенной природы

Как известно, экзогенная гипоксическая гипоксия формируется в результате снижения в окружающем воздухе парциального давления кислорода, что закономерно сопровождается уменьшением данного показателя в альвеолярном воздухе, и, в конечном счёте, приводит к снижению уровня напряжения O_2 в артериальной крови при одновременном уменьшении кислородного воздушно-венозного градиента [34, 38, 189].

Экзогенная гипоксическая нормобарическая гипоксия и её проявления. В естественных условиях этот вид гипоксии, обычно, сопровождается развитием феномена гиперкапнии в связи с одновременным повышением содержания в крови и тканевой жидкости углекислоты. По этой причине указанное состояние в литературе обозначают термином «острая гипоксия с гиперкапнией» (ОГ+Гк) [25, 201]. Умеренная гиперкапния, как правило, не оказывает негативного влияния на развитие экзогенной гипоксии, а порой даже полезна в связи с увеличением на её фоне кровообращения в головном мозге и сердечной мышце [15, 152]. В свою очередь, выраженная гиперкапния всегда сопровождается ацидозом, нарушением ионного баланса, снижением содержания кислорода в артериальной крови и другими неблагоприятными изменениями.

ОГ+Гк у людей обычно формируется при аварийных ситуациях и техногенных катастрофах. Отказ систем, обеспечивающих регенерацию атмосферы в отсеках космических кораблей, подводных лодок, кабинах самолетов, в герметизированных сооружениях военного назначения и гражданской обороны – вот наиболее распространённые ситуации, приводящие к её развитию. По этой причине воспроизведение состояния ОГ+Гк в опыте осуществляется обычно путём помещения объекта исследования в замкнутое пространство [4, 174].

Установлено, что по мере развития ОГ+Гк выраженность реакции находящегося в условиях герметизации организма в значительной мере, предопределяется величиной парциального давления CO_2 и скоростью его прироста в доступном для дыхания воздухе [83, 106]. Умеренную гиперкапнию отмечают при содержании в окружающем воздухе 7-9% CO_2 . При этом напряжение углекислоты в крови достигает 60-75 мм рт. ст. Внешними проявлениями умеренной гиперкапнии являются увеличение частоты и амплитуды экскурсий грудной клетки вплоть до максимальных величин в связи со стимулирующим действием растворенного в цереброспинальной жидкости CO_2

на хемочувствительные нейроны дыхательного центра в бульбарном отделе головного мозга [58, 169, 174]. Несмотря на «мягкость» термина «умеренная гиперкапния», общее состояние человека в этот период заметно ухудшается. Жалобы преимущественно связаны с чувством общей слабости, головной болью, скованностью в движениях. У пострадавших формируется одышка, иногда наблюдается диспноэ. Со стороны системы кровообращения отмечают увеличение систолического выброса, в результате повышения тонуса вен и скелетной мускулатуры увеличивается венозный возврат – в целом кровяное давление повышается. В то же время происходит сдвиг кислотно-щелочного равновесия крови в кислую сторону с развитием метаболического ацидоза в основном за счёт увеличения содержания молочной и пировиноградной кислот [57, 208].

Накопление CO_2 в атмосфере превышающее 10% приводит к дальнейшему увеличению напряжения газа в плазме крови и межклеточной жидкости – до 90 мм рт. ст. На этой стадии гипоксии активирующее влияние CO_2 на инспираторные нейроны дыхательного центра исчезает, вентиляция лёгких начинает снижаться. В предагональный период констатируют терминальное дыхание на фоне дестабилизации сердечной деятельности, падения кровяного давления вплоть до развития коллапса. Гибель пострадавших чаще всего отмечают при уровне напряжения CO_2 в плазме крови порядка 130-140 мм рт. ст. [4].

Следует отметить, что гиперкапния в сочетании с выраженной гипоксией резко угнетают функциональное состояние ЦНС. При этом наблюдают нарушение процессов возбуждения в спинальных нервных центрах, снижение скорости проведения электрических импульсов по нервным проводникам. Пострадавшие предъявляют жалобы на замедление психомоторных реакций, нарушение зрения и слуха, иногда – на полную утрату способности выполнять свои текущие обязанности, включая мероприятия по спасению окружающих и собственной жизни [4].

Как уже было отмечено, экзогенная гипоксия нормобарического типа может оказывать положительное влияние на организм и использоваться для повышения его специфической и неспецифической резистентности в виде курсовой терапии [65, 212]. В частности, с этой целью широкое применение нашли специализированные устройства именуемые «гипоксикаторами». Гипоксикаторы позволяют сохранять внутри себя стабильно низкие концентрации O_2 при обычных величинах барометрического давления. Принцип функционирования устройства основан на работе полупроницаемой мембраны, выполненной из полимерного материала. Мембрана обладает избирательной проницаемостью для газов. Интересно отметить, что использование гипоксикаторов, а также газовых смесей с пониженным содержанием O_2 позволяет воспроизводить на человеке или животных состояние так называемой «чистой» гипоксии, при котором в условиях нарастающей или стабильной гипоксии в окружающей среде не изменяется барометрическое давление и не формируется гиперкапния [17].

Экзогенная гипоксическая гипобарическая гипоксия и её проявления. Состояние острой экзогенной гипобарической гипоксии (ОГ+Гб) формируется в связи с понижением барометрического давления окружающего воздуха, например, в условиях высокогорья, что обозначают термином «горная болезнь». Также ОГ+Гб может развиваться на больших высотах в случае разгерметизации кабины летательного аппарата, что обычно обозначают как «высотная болезнь» [13, 133]. В эксперименте данный вид острой гипоксии нередко моделируют путём разряжения воздуха в барокамере с помощью насоса. В этом случае у объекта исследования (человек, животное) формируется состояние аналогичное подъёму на высоту. При этом скорость «подъёма» напрямую зависит от скорости удаления воздуха из камеры [19, 202].

Следует отметить, что феномен гипобарии помимо собственно гипоксического эффекта привносит целый комплекс дополнительных негативных воздействий, негативно сказывающихся на устойчивости организма к дефициту кислорода [121, 204]. В частности, в отличие от экзогенных нормобарических гипоксических состояний, острейшие варианты гипобарической гипоксии способны в течение нескольких минут свести на нет наличные компенсаторные возможности организма. В этой ситуации необратимые изменения в жизненно важных органах и физиологических системах могут формироваться значительно раньше – задолго до достижения критических величин парциального давления кислорода [34, 203].

Комплексное влияние ОГ+Гб на организм предопределяется особенностями развития этого состояния, такими, например, как скорость нарастания и выраженность гипобарии, экспозиция, физиологическое состояние субъекта, его тренированность и индивидуальная чувствительность к кислорододефициту [157].

Важно отметить, что в горах кроме дефицита O_2 и пониженного атмосферного давления на человека воздействует так называемый «горный комплекс». Горный комплекс представляет собой совокупность факторов внешней среды, усугубляющих течение гипоксии. К факторам горного комплекса относят понижение температуры и влагосодержания воздуха, высокоинтенсивное

солнечное излучение, сильный ветер, физические трудности, связанные с осуществлением восхождения, особенности грунта и т.д. [62].

Существует классификация осложнений ОГ+Гб [34], согласно которой подъём на большие высоты может приводить к таким опасным для жизни состояниям как: 1) острая коронарная недостаточность; 2) отёк лёгких; 3) отёк головного мозга; 4) коллапс.

При осуществлении подъёма с очень большой скоростью, например, самолётом, вертолётном, человек внезапно сталкивается с ситуацией быстро нарастающего кислорододефицита, в результате чего организм демонстрирует признаки высотной болезни в её крайних проявлениях. В свою очередь постепенный подъём, даже в случае восхождения на большую высоту, особенно, посредством автотранспорта или же верхом на лошади приводит к формированию умеренной гипоксии, мало опасной для здоровья в связи со своевременным включением механизмов компенсации и адаптации [132]. Особенно это заметно в случае длительного пребывания на высоте (дни, недели). Доказано, что общее состояние организма в описанной ситуации в незначительной степени обуславливается фактором гипобарической гипоксии, но в основном предопределяется совокупностью факторов горного комплекса [102].

От степени ОГ+Гб напрямую зависит выраженность дестабилизации физиологических систем организма. В первую очередь реагирует ЦНС, что проявляется фазными изменениями характеристик биоэлектрической активности её различных структур [16, 142]. Обычно на ранней стадии острой гипобарической гипоксии (в 1-ю фазу изменений) отмечают повышение возбудимости нейронов коры головного мозга, процессы возбуждения доминируют над процессами торможения. У пострадавших наблюдают проявления эйфории, понижение внимания, нарушение координации моторных актов, признаки немотивированного беспокойства [98, 163].

При смене 1-й фазы на 2-ю выявляют иные симптомы нарушения функциональной активности ЦНС. В коре головного мозга начинают преобладать тормозные процессы, иррадиация торможения затрагивает не только кору головного мозга, но и подкорковые структуры. Предъявляются жалобы на снижение способности к осуществлению мыслительной деятельности, ослабление памяти, нарушения остроты зрения, сонливость. При продолжении воздействия ОГ+Гб возможен судорожный синдром и утрата сознания. В тяжелейших случаях прогрессивно снижается биоэлектрическая активность коры вплоть до полного её исчезновения, возникают необратимые изменения в нервных элементах головного мозга [97].

Общеизвестно, что человек не испытывает дискомфорта в ходе осуществления текущей трудовой деятельности при насыщении артериальной крови кислородом в 90-95%. Есть сведения, что критическим насыщением является уровень в 56% кислорода. Дальнейшее снижение показателя приводит организм к гибели [5, 119, 134].

Установлено, что для неподготовленных людей предельной высотой, на которой сохраняется способность к осуществлению нормальной умственной деятельности, является подъём в 3000 м. При этом величина парциального давления O_2 в окружающем воздухе составляет порядка 60 мм рт. ст. [129]. Тем не менее, изменение общего состояния у людей отмечается уже на высоте 2000-2500 м. В большинстве случаев жалобы связаны с общей слабостью, сонливостью, появлением головной боли, головокружением, иногда тошнотой. При клиническом обследовании можно выявить умеренную тахикардию, тахипноэ [92, 191].

На высоте 3500-4000 м нередко возникает эйфория, напоминающая состояние алкогольного опьянения. Объективно констатируют нарушения со стороны всех сенсорных систем. Одышка нередко сопровождается периодами диспноэ, иногда развиваются приступы удушья, возможен отёк лёгких [115, 188].

Наиболее существенные изменения состояния у человека формируются при достижении высоты в 5000-8000 м. Как правило, пострадавшие жалуются на физическую неспособность осуществлять какую-либо деятельность, возможны нарушения со стороны психики. Объективно выявляются признаки застоя крови в обоих кругах кровообращения. Это является причиной тяжёлой одышки, тахикардии, выраженной головной боли. Иногда развивается кровотечение из носа, ушей. В предтерминальном состоянии часто отмечают клонические судороги [94, 198].

Для исследователей, занимающихся проблемой острой экзогенной гипоксии, помимо сведений о динамике развития высотной или горной болезни, особое значение имеют данные об интервале времени, на протяжении которого у человека сохраняется способность к осуществлению удовлетворительной физической деятельности. В литературе данный показатель представлен показателем «резервное время». Реже используют понятие «время активного сознания» [117]. Установлено, что резервное время обратно пропорционально степени разрежения атмосферы.

Например, на высоте 5000-8000 м резервное время составляет несколько минут, а по достижении 10000 м – несколько секунд [34].

Феномен гипервентиляции (одышка) при развитии ОГ+Гб обычно формируется на больших высотах. На первых порах гипервентиляция являет собой обычную реакцию компенсации организма на гипоксию. Следует отметить, что на высоте 8000 м парциальное давление O_2 в альвеолах снижается до 20-25 мм рт. ст. В этот момент гипервентиляция приобретает патологический характер, т. к. неизбежно приводит к возникновению гипокапнии, обусловленной удалением из организма углекислоты в недопустимых количествах. При этом частичное повышение оксигенации крови за счёт гипервентиляции на фоне формирующейся гипокапнии не способствует улучшению обеспечения головного мозга и сердечной мышцы кислородом в связи с повышением тонуса резистивных кровеносных сосудов. Последнее является закономерной реакцией миоцитов сосудистой стенки на изменение рН и развитие дыхательного алкалоза. Нередко сдвиги кислотно-основного равновесия в щелочную сторону сопровождаются внезапным угнетением дыхательного центра со всеми вытекающими из этого последствиями [101, 210].

Принимая во внимание тот факт, что в большинстве случаев развитие ОГ+Гк и ОГ+Гб характеризуется симптоматикой, связанной с дисфункцией различных структур нервной системы и, в первую очередь, коры головного мозга, особое значение приобретают данные, полученные в ходе регистрации биоэлектрической активности наиболее чувствительных к острой гипоксии отделов ЦНС, а также результаты оценки состояния биоэнергетических процессов в нейронах головного мозга [50, 131].

Биоэлектрическая активность головного мозга на фоне острой экзогенной гипоксии

Известно, что структуры головного мозга обладают высокой чувствительностью к острой гипоксии, особенно формирующейся в условиях дефицита энергетических субстратов. В свою очередь, качество снабжения мозга кислородом, в основном обеспечивается путём активации базовых элементов функциональных систем дыхания и гемодинамики [167, 213].

В литературе содержится достаточно сведений, дающих объяснение быстрым и медленным механизмам компенсации, включающимся на различных этапах гипоксического статуса. Тем не менее, несмотря на неоспоримую важность адаптационных процессов на уровне ЦНС, динамика биоэлектрических процессов в коре головного мозга и подлежащих структурах при нарастании кислородной недостаточности мало изучена [3].

В 50-е и 60-е годы прошлого столетия электроэнцефалография являлась наиболее распространённым методом исследования ЦНС, объективно характеризующим электрические процессы, протекающие в ткани головного мозга в условиях острой гипоксии. Метод позволял проследить многократно и в течение длительного времени динамику изменений суммарной биоэлектрической активности коры мозга без вреда для организма. В частности, анализ ЭЭГ, полученных в опытах на добровольцах и животных (собаках), при развитии состояния ОГ+Гб показал, что на относительно небольших высотах (3500-4500 м) регистрируемая кривая демонстрирует реакцию активации, проявляющуюся преобладанием волн с низкой амплитудой и высокой частотой. Подобного рода изменения было решено характеризовать как 1-ю (лёгкую) стадию гипоксии мозга [74]. В свою очередь, на высоте около 7000-8000 м на ЭЭГ отмечали преобладание ритмов с высокой амплитудой, но с большой длиной волны, что расценивали как наступление 2-й (выраженной) стадии гипоксии мозга. Критические изменения на ЭЭГ наблюдали в 100% случаев на высоте 10000-11 000 м. Угнетение электрической активности коры головного мозга в каждом опыте быстро сменялось формированием феномена «электрического молчания», что свидетельствовало о наступлении 3-й (тяжелой) стадии гипоксии мозга [23, 126]. Результаты собственных экспериментов и анализ данных литературы позволили М.Т. Шаову и соавт. (2002) ввести в обиход новый критерий необратимости воздействия кислородной недостаточности на головной мозг, обозначенный как «электрофизиологическая смерть нейронов».

В опытах на обезьянах, с использованием модели ОГ+Гк, было установлено, что при вдыхании газовой смеси ГГС-10, содержащей 10% O_2 , в коре мозга, в гипоталамической области, в гиппокампе отчётливо изменяются характеристики спонтанной электрической активности. Так, через 10 мин. с момента использования смеси газов возникали синхронизация ЭЭГ со значительным (до 100 %) увеличением амплитуды волн при одновременном замедлении их частоты. Также было выявлено, что в период последствия у обезьян на протяжении 60-90 мин. во всех изученных структурах мозга частотный спектр ЭЭГ сохранялся в том же диапазоне, что и в период воздействия гипоксического фактора. Как оказалось, в процессе записи ЭЭГ в ходе поэтапного снижения уровня напряжения O_2 в ткани мозга амплитудные и временные характеристики биоэлектрической активности коррелировали с глубиной гипоксического

состояния мозговой ткани [165, 197]. На основании полученных данных были выявлены 3 уровня острой гипоксии мозга:

1. Реактивный уровень. Его формирование сопровождается появлением на ЭЭГ явных признаков кислорододефицита, а напряжение O_2 в ткани мозга достигает 12 мм рт. ст.
2. Критический уровень – характеризуется развитием гипоксической комы, исчезновением ЭЭГ, снижением напряжения O_2 в мозговой ткани до 4-5 мм рт. ст.
3. Смертельный уровень. Его отличительной чертой является полное отсутствие O_2 в ткани мозга.

Более информативными способами оценки функционального состояния головного мозга при развитии острой гипоксии оказались метод регистрации фокальных вызванных потенциалов (ВП), позволяющей оценивать суммарную реактивность конкретных областей коры головного мозга и подкорковых образований [36], и микроэлектродный метод, позволяющий изучать спонтанную и вызванную активность отдельных нейронов мозга или нейронных популяций [56, 153]. Так, в экспериментах на собаках было установлено, что в зависимости от глубины ОГ+Гк отчетливо изменяются амплитудные и временные компоненты корковых ВП. В соответствии со стадийностью развития процесса, корковые ВП в условиях преобладания медленноволновой активности (по данным ЭЭГ) обычно снижали амплитуду базовых компонентов (первичный ответ, вторичный ответ), что, как правило, сопровождалось увеличением временных интервалов для волн ВП и их латентных периодов [29, 206]. Также было отмечено, что обнаруженные в опытах изменения параметров ВП напрямую зависят от интенсивности мозгового кровотока и уровня напряжения O_2 в мозговой ткани [156, 207].

Микроэлектродный метод регистрации импульсной активности нервных клеток, являвшийся на том этапе развития физиологических наук прогрессивным и современным, позволил в деталях изучить особенности реагирования отдельных нейронов в ответ на присутствие гипоксического фактора. Причём наблюдавшиеся трансформации паттернов нейронных ответов обнаруживали более ранние изменения функционального состояния структур ЦНС. Последнее предоставило возможность более точно разграничить стадии острой гипоксии [45, 46].

Как оказалось, кислородное голодание мозговой ткани закономерно приводит к специфическим изменениям фоновой и вызванной активности нервных элементов, располагающихся в различных структурах головного мозга [44, 193]. В частности, корреляционный анализ динамики изменения ЭЭГ и показателей фоновой импульсной активности нервных клеток сенсомоторной и зрительной коры у крыс позволил установить, что «подъём» животных на высоту 10 000 м более существенно отражается на разрядной активности нейронов, нежели на их суммарной биоэлектрической активности [118]. Также было обнаружено, что чувствительность тех или иных структур ЦНС к дефициту O_2 различна в широких пределах. По показателю чувствительности к гипоксии выделяют 3 категории нервных образований:

1-я категория включает в себя наиболее чувствительные отделы головного мозга, а именно – центральные области коры [34, 182];

2-я категория объединяет глубокие слои коры и гипоталамическую область [97, 141];

3-я категория представляет собой комплекс наиболее устойчивых к гипоксическому воздействию структур. К ним относят гиппокамп и некоторые ядра в составе бульбарного отдела мозга – ядро подъязычного нерва, дорзальное ядро блуждающего нерва [52, 161].

В ходе изучения особенностей реагирования структур ЦНС на ухудшение кислородообеспечения организма, были отмечены отчётливые фазные реакции изменения параметров электрической работы головного мозга. По утверждению многих исследователей, даже непродолжительные гипоксические эпизоды могут оказывать заметное влияние на возможности осуществления условно-рефлекторной и аналитико-синтетической деятельности [108, 173].

Во время 1-й фазы острой гипоксии, т. е. при лёгких проявлениях кислородной недостаточности, как правило, наблюдают прирост общей биоэлектрической активности мозга в сочетании с повышением возбудимости нервных элементов в его функциональных образованиях. Было установлено, что в эту фазу гипоксии процессы возбуждения развиваются заметно активнее, чем тормозные процессы, irradiируя практически во все отделы головного мозга. Последнее нашло выражение в специфическом термине – «гипоксическая деполяризация биологических мембран нейронов» [84].

2-я фаза острой гипоксии выявляется в случае углубления состояния. В этот период процессы торможения в ЦНС начинают доминировать над процессами возбуждения. В основном это явление связано с нарастающим энергетическим голодом нервных клеток. Волна торможения захватывает широкие области коры головного мозга с переходом на подкорковые образования. В

конечном счёте, биоэлектрическая активность мозга угасает, а при усугублении ситуации функциональные нарушения нервной деятельности осложняются развитием структурных повреждений нейронов [1, 170].

Таким образом, изучение состояния биоэлектрической активности головного мозга и его реакций на воздействие остро формирующихся экзогенных гипоксических состояний является чрезвычайно важным для получения достоверных данных о степени выраженности функциональных и органических повреждений структур головного мозга гипоксической природы, а также для установления локализации этих повреждений. Не менее существенным представляется поиск патогенетически обоснованных подходов к лечению острых гипоксических нарушений в ЦНС для последующей разработки мер по профилактике и лечению гипоксической патологии [130].

Энергетический обмен нейронов головного мозга на фоне острой экзогенной гипоксии

Известно, что головной мозг при сравнительно небольших размерах в сопоставлении с размерами тела потребляет из циркулирующей крови порядка 25% кислорода [116]. Отмеченный факт в значительной степени предопределён особенностями протекания энергосинтетических процессов в нейронах, метаболизм которых базируется преимущественно на аэробных биохимических циклах [135]. Последнее объясняет высокую чувствительность нервных клеток даже к кратковременному недостатку O_2 , которые способны выдерживать состояние аноксемии на протяжении всего 5-6 мин. с последующим развитием их необратимой деструкции [185]. В связи с этим, первоочередного внимания при выполнении мероприятий по защите организма от острой гипоксии требуют действия, направленные на защиту коры и подкорковых образований головного мозга [21, 137].

Доказано, что гипоксическое повреждение головного мозга в основном проявляется тотальным нарушением энергетического гомеостаза мозговой ткани. Есть мнение, что первичным ответом нейронов на формирующуюся гипоксию является активация НАД-зависимых окислительно-восстановительных реакций. Подтверждением этого факта является накопление в нейронах АТФ, улучшение в митохондриях процессов сопряжения окисления и фосфорилирования, уменьшение величины потенциала покоя клетки. Всё эти изменения на ранних стадиях гипоксии обеспечивают повышение разрядной активности нервных клеток, что рассматривается как проявление неспецифической реакции компенсации нейронов на кислорододефицит [33, 48, 154].

Как отмечается во многих источниках, дестабилизация энергетического гомеостаза нейрона преимущественно связана с инактивацией НАД-зависимого пути окисления субстратов биологического окисления при одновременной активации сукцинат-зависимого дыхания [51, 147]. Установлено, что быстрое падение в артериальной крови уровня напряжения O_2 приводит к прогрессивному снижению возможностей электрон-транспортной цепи с нарушением производства АТФ. В ходе восстановления катализаторов процесса их возможности по акцепции электронов коферментов существенно страдают, что заметно ограничивает перенос электронов на цитохромном участке цепи, вплоть до полной блокады транспорта [149, 158]. Описанные сдвиги редокс-потенциала провоцируют в клетках цепь последующих метаболических нарушений [43, 205]. Резкое уменьшение АТФ и креатинфосфата, накопление АДФ, АМФ также приводит к падению энергетического потенциала нервных элементов ткани мозга [51].

Следует отметить, что все вышеописанные изменения энергетического обмена запускают в нейронах процессы анаэробного синтеза АТФ. Как оказалось, в мозговой ткани скорость протекания гликолитических реакций очень высока и превышает таковую для миокарда и ткани печени. По этой причине содержание молочной кислоты в головном мозге довольно быстро возрастает [39, 162]. Помимо лактата в цитозоле происходит накопление других органических кислот цикла Кребса, например, пировиноградной кислоты, а также восстановленных пиридиннуклеотидов. Снижение рН приводит к инактивации внутриклеточных ферментов, нарушению их фиксации на мембране [42, 172].

Несмотря на значительное усиление компенсаторных анаэробных процессов, гликолитические реакции не способны поддерживать энергетический потенциал страдающей от гипоксии клетки на должном уровне. Последнее заставляет митохондрии использовать в качестве субстрата окисления жирные кислоты. В результате в нейронах наблюдают увеличение содержания ацил-КоА, оказывающего тормозное влияние на процессы окислительного фосфорилирования на уровне адениннуклеотидтранслоказы, что приводит к дальнейшему падению клеточного энергетического потенциала [20].

Известно, что повреждение мембранных конструкций нейронов при формировании гипоксических состояний закономерно приводит к выбросу в терминалях возбуждающих медиаторов типа глутамата и аспартата. Медиаторы взаимодействуют с мембранными рецепторами, регулируемыми проницаемостью кальциевых каналов, что повышает содержание ионизированного кальция в протоплазме нейронов [209]. В результате возрастает активность протеиназ, фосфолипаз, повышается содержание арахидоновой кислоты, активируется NO-синтаза, с образованием пероксинитрита, нитрованием тирозиновых радикалов белков, генерацией ОН-радикалов, которые вносят свой вклад в процесс повреждения рецепторов и ферментов, влияющих на электрический статус нейронов [75, 171].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что гипоксия, включая и её острые формы течения, формирует каскад взаимосвязанных реакций [12, 118, 142]:

- 1) снижение напряжения O_2 в крови и тканях;
- 2) уменьшение содержания в клетках АТФ;
- 3) накопление внутри клеток ионов кальция;
- 4) повышение активности фосфолипаз;
- 5) электрическая дестабилизация мембран;
- 6) повышение проницаемости мембран для ионов;
- 7) разобщение процессов окисления и фосфорилирования в клетках;
- 8) гибель клеток на фоне нарастающего энергодифицита.

Принято считать, что изменения структуры мембранных конструкций в составе клеток мозговой ткани в значительной степени зависят от скорости протекания активированных гипоксическим фактором свободнорадикальных реакций, нарастающих параллельно ухудшению метаболической ситуации [31, 199]. При этом мозг выступает как орган с высокой степенью риска неуправляемой индукции свободнорадикальных реакций, повреждающих фосфолипиды мембран его клеточных элементов. Сравнительно низкие возможности мозга по противостоянию процессам пероксидации в значительной степени обусловлены высокой интенсивностью метаболизма в мозговой ткани при слабой организации системы антиоксидантной защиты, предопределяющей уровнем активности таких антирадикальных ферментов как гутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза [176].

Слабость ферментативного блока антиоксидантной системы в ЦНС до некоторой степени компенсируется достаточно высоким содержанием в ткани мозга природных антиоксидантов – токоферола (витамин Е) и аскорбиновой кислоты (витамин С), что в обычных (физиологических) условиях обеспечивает состоятельность антиоксидантной защиты, гарантируя стабильность течения процессов свободнорадикального окисления на низких скоростях [140].

Как известно, для реализации цепных свободнорадикальных реакций в биологических тканях необходимы легкоокисляемые (полиненасыщенные) жирные кислоты из состава фосфолипидов мембран клеток. В условиях острой гипоксии мозга генерация активных форм O_2 наиболее активно происходит на митохондриальном матриксе, в микросомальной электронно-транспортной цепи, а также в реакциях перекисного окисления арахидоновой кислоты [68, 195]. При этом следует отметить, что в мозговой ткани общее количество фосфолипидов (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин) многократно превышает их содержание в других органах (сердце, печень и др.) [164]. Активные формы O_2 в сочетании с гидроперекисями липидов оказывают цитотоксическое действие в отношении ткани мозга, что сопровождается деструкцией макромолекул клеток с утратой их специфической активности [113, 127].

Установлено, что первичным активатором процессов липопероксидации при остром формировании кислорододефицита в мозге, выступает феномен повышенного образования в организме адреналина и норадреналина. Такого рода изменения обычно связаны с повышением активности клеток хромаффинной ткани надпочечников, реже – обуславливаются гиперсекрецией норадреналина терминалями симпатических нервов. Адреналин и норадреналин, окисленные до адренохрома, превращаются в производителей активных форм O_2 , со всеми вытекающими из этого последствиями для головного мозга и организма [80, 145].

Как показали опыты на крысах, подвергнутых воздействию острой гипобарической гипоксии уже через 30 мин. после подъёма на «смертельную площадку» в структурах головного мозга (кора головного мозга, продолговатый мозг, мозжечок, подкорковые ядра) происходит выраженная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [160]. По достижении критических стадий гипоксии конечные продукты ПОЛ – гидроперекиси липидов, малоновый диальдегид начинают обнаруживать себя в митохондриальном компартменте, что рассматривают как одну из важнейших причин развития необратимых изменений в нервных клетках. Интенсивность свободнорадикальных реакций в головном мозге при развитии острой гипоксии во многом предопределяет выраженность нарушений энергетического обмена в мозговой ткани. При

кислорододефиците эта зависимость подтверждается корреляцией между выраженностью процессов ПОЛ, накоплением маркеров энергетической дестабилизации и степенью ацидоза в тканевой (спинномозговой) жидкости [68, 184].

В целом, разнообразие и взаимозависимость физиологических, патобиохимических и патофизиологических процессов, возникающих в организме в ответ на воздействие гипоксического фактора, предопределяет возможность применения для профилактики и фармакокоррекции кислороддефицитных состояний широкого спектра лекарственных средств. Тем не менее, в ходе реализации такого рода задач исследователи зачастую предпочитают препараты, применение которых, во-первых, заметно влияет на скорость течения метаболических реакций в сторону их замедления и, в связи с этим, отодвигает момент формирования критического энергодифицита в организме. Во-вторых, как правило, учитывается возможность предупреждения или же полной блокады с помощью подобных веществ активации процессов ПОЛ в тканях, переживающих состояние гипоксии, что существенно повышает резистентность клеточных элементов к кислородному дефициту [34].

Фармакологическая коррекция остроформирующихся гипоксических состояний

Уже более полувека химические соединения, относящиеся к различным фармакологическим группам, широко используются с целью повышения выносливости организма к острой и хронической гипоксии [67, 192]. При этом вещества, обеспечивающие наиболее существенный защитный эффект, относят к категории антигипоксантов [28, 76]. Тем не менее, единой, устоявшейся классификации антигипоксических веществ до сих пор не существует, что обусловлено возможностью принадлежности фармакологического агента – антигипоксанта ко многим химическим и фармакологическим группам. Последнее подразумевает присутствие у антигипоксических веществ множества механизмов для реализации их защитного действия в условиях формирования различных вариантов течения гипоксических и ишемических процессов.

В соответствии с современными представлениями о фармакопрофилактике и терапии гипоксических состояний, наиболее приемлемой и популярной классификацией антигипоксических средств справедливо считают классификацию, предложенную в 1985 г. В.М. Виноградовым и О.Ю. Урюповым:

I. Вещества, улучшающие кислородтранспортную функцию крови:

а) вещества, активирующие местную гемодинамику и микроциркуляцию – трентал, компламин;

б) вещества, увеличивающие кислородную ёмкость крови:

- синтетические переносчики O_2 – перфтордекалин, перфторан;

- повышающие сродство гемоглобина к O_2 – ацизол;

в) вещества, стимулирующие процессы отдачи O_2 тканям за счёт понижения сродства гемоглобина к кислороду – кальция глицерофосфат, реактиваторы ацетилхолинэстеразы, кавинтон, лимонная и аскорбиновая кислоты;

г) вещества, усиливающие вентиляцию лёгких и минутный объём кровотока – эфедрин, этимизол, камфора, кофеин;

д) вещества, активирующие эритропоэз – кислота фолиевая, цианокобаламин, железа лактат.

II. Вещества, ограничивающие энергетические затраты организма:

а) вещества, понижающие уровень бодрствования, исключающие при этом любые виды трудовой деятельности – снотворные, нейролептические и транквилизирующие средства, средства для наркоза;

б) вещества, ограничивающие теплопродукцию – α_2 -адреномиметики, β -адреноблокаторы, холиномиметические средства, ГАМК-ергические соединения, активаторы дофаминовых рецепторов, антисеротонинергические вещества.

III. Вещества, лимитирующие потребности тканей в O_2 :

а) вещества, обратимо снижающие способность митохондрий ограничивать собственное дыхание при избыточном накоплении продуктов дегградации АТФ – гутимин;

б) вещества, ингибирующие процессы нефосфорилирующего, т.е. свободнорадикального и микросомального окисления – ионол, витамин Е, гутимин, амтизол, эмоксипин.

IV. Вещества, повышающие эффективность использования O_2 в продукции макроэргов:

а) вещества-мембранопротекторы, предупреждающие или же ограничивающие процессы разобщения окисления и фосфорилирования – антагонисты ионов кальция, глюкокортикоидные гормоны, антиоксиданты, метапрот (бемитил);

б) вещества, оптимизирующие цикл трикарбоновых кислот – аминокислоты (янтарная, глутаминовая, аспарагиновая), натрия оксипутират, аскорбиновая кислота;

в) вещества, оптимизирующие процессы гликолиза при развитии гипоксии – гутимин, амтизол;

г) вещества, переводящие обмен энергии на более экономичный путь, обеспечивающие большую степень утилизации углеводов, стимулирующие глюконеогенез – глюкокортикоидные гормоны, аминокислотные и витаминные комплексы, метапрот;

д) вещества, обеспечивающие шунтирование участков гипоксической блокады электрон-транспортной цепи митохондрий посредством искусственных переносчиков электронов и восстановления пула окисленных коферментов – цитохром с, кислота аскорбиновая, коэнзим Q, олифен.

V. Вещества, стабилизирующие на достаточном уровне энергетические потребности нейронов, обеспечивающие сохранение процессов высшей нервной деятельности, а также вегетативного контроля над симпатoadренальной системой в условиях формирования гипоксии – ноотропил, амилолон, натрия оксibuтират, нейропептиды.

VI. Вещества, стабилизирующие кислотно-щелочное равновесие в жидких средах организма, параметры проницаемости капилляров, функции биологических мембран и водно-электролитного обмена – мочегонные (салуретики), средства предупреждающие развитие алкалоза, корректоры нарушений электролитного обмена.

Общепризнано, что эффективная защита организма при формировании состояния острой гипоксии может быть гарантирована только при условии включения в комплекс терапевтических мероприятий энергосберегающих антигипоксических средств.

На сегодняшний день наиболее популярными представителями энергосберегающих антигипоксантов являются производные аминотиоловой группы, например, амтизол и метапрот (бемитил) [81, 116], а также соединение на основе 3-оксипиридина – метилэтилпиридинола сукцинат (мексидол) [32]. Все указанные вещества рекомендованы Фармакологическим комитетом Минздрава РФ в качестве эталонных антигипоксантов и часто используются для сопоставления их защитного действия с антигипоксическими эффектами новых перспективных веществ [51].

Амтизол – 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол. Оказался высоко эффективен в качестве антигипоксанта при формировании различных видов острой и хронической гипоксии. Главным результатом его применения является оптимизация внутриклеточного энергетического обмена. Как установлено, амтизол существенно снижает потребность организма в O₂ за счёт ослабления дыхательного контроля в тканях, подавления нефосфорилирующих видов окисления, стимуляции сопряжения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях [122]. Изучение действия данного вещества, проведенное на субклеточном уровне, позволило обнаружить, что амтизол на фоне развития гипоксической гипоксии значительно повышает энергетический потенциал клетки, активизирует транспорт макроэргов из митохондрий в энергопотребляющие компартменты, что способствует сбережению запасов O₂ с последующим перераспределением их в пользу жизненно важных органов [116]. В конечном счёте, пропорция между расходуемым кислородом и образующимися макроэргическими соединениями смещается в пользу последних при одновременном уменьшении потребностей тканей в окислителе. Принято считать, что метаболические эффекты амтизола могут быть связаны его положительным влиянием на активность антиокислительной системы и способностью оказывать стабилизирующее действие на течение мембранных и внутриклеточных биохимических реакций [85, 104]. Активируя процессы гликолиза, амтизол уменьшает содержание молочной кислоты в крови и тканях, благодаря чему стабилизируется кислотно-основное состояние организма. Кроме того, была подтверждена способность вещества при формировании острой гипоксии тормозить процессы ПОЛ [70]. Сравнительно низкая токсичность, отсутствие негативных реакций в ответ на введение амтизола, хорошая совместимость вещества со многими трансфузионными жидкостями позволили его использовать в комплексной терапии неотложных состояний, осложнённых гипоксией дыхательной или же циркуляторной природы, в том числе и признаками ишемии [11, 47].

Метапрот – 2-этилтиобензимидазол гидробромид (бемитил). Согласно литературным данным, адаптоген синтетического происхождения метапрот демонстрирует выраженный актопротекторный эффект, другими словами обеспечивает прирост физической активности у человека и животных [90, 100]. Установлено, что метапрот обладает способностью инактивировать свободные радикалы, включая и радикалы перекисей липидов. Он заметно тормозит НАД-зависимый тип дыхания, снижает сукценатдегидрогеназную активность, способствует улучшению сопряжения процессов окисления и фосфорилирования, повышает глюконеогенез [7, 40]. Вещество усиливает белковосинтетические реакции, что также приводит к снижению скорости потребления O₂ тканями и, как следствие – экономии энергетических резервов. Отмеченный энергосберегающий эффект метапрота, по-видимому, обусловлен тремя базовыми составляющими [49]:

- 1) ускорением процесса синтеза митохондриальных белков;
- 2) снижением разобщения в реакциях окислительного фосфорилирования;
- 3) повышением активности ферментов антиоксидантной защиты.

аминокислоты), так и соединения неорганической природы – микроэлементы (преимущественно металлы) [88, 183, 187].

Поиск эффективных мер защиты организма от воздействия агрессивно активных форм O_2 (супероксидный радикал, синглетный кислород, гидроксильный радикал и др.) явилась задачей, решением которой оказалось обнаружение новой категории фармакологических веществ – антиоксидантов [123, 175].

В последующем было установлено, что концепция применения синтетических антиоксидантов с целью ограничения скорости протекания в тканях процессов свободнорадикального окисления, включая и реакции ПОЛ, не выдерживает критики. Многочисленные исследования показали низкую эффективность терапии биологическими «ловушками радикалов» и наличие выраженных побочных эффектов у синтетических антиоксидантов, в связи с чем, вопрос о поиске безопасных и высокоактивных антиоксидантных средств существенно актуализировался с выходом на идею синтеза металлокомплексных соединений [114, 146].

Впервые антиоксиданты, содержащие в качестве комплексообразователя переходный металл с лигандом-биоантиоксидантом, были созданы Э.А. Парфеновым на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН. Обозначенные автором как «физиологически совместимые антиоксиданты (ФСАО)» под лабораторным шифром $\pi Q +$ порядковый номер, вновь синтезированные вещества в большинстве своём являлись производными известных биоантиоксидантов, таких, например, как глутатион, ацетицистеин, аскорбиновая, никотиновая кислота и др. [89]. Выяснилось, что интеграция антиоксиданта с металлом (железо, цинк, кобальт, титан, медь, ванадий и др.) обеспечивает значительное усиление биологической активности и направление эффекта органического лиганда в составе металлокомплексного соединения. Причины повышения фармакологической активности такого рода соединений в значительной мере обуславливалась облегчёнными возможностями фармакокинетики веществ, близкими к таковым для обычных биоантиоксидантов [183].

Общие механизмы действия антиоксидантов-металлокомплексов в отношении тех или иных биологических структур, как оказалось, связаны с их прямым вовлечением в ферментные системы. Предполагается, что металлсодержащие антиоксиданты также способны обеспечивать функцию дополнительных сенсоров, реагирующих на изменения редокс-потенциала биологических систем. Установлено, что изменение редокс-потенциала биологической структуры существенным образом сказывается на работе систем жизнеобеспечения – разнообразных метаболических систем, систем сигнальной трансдукции и генной экспрессии и систем метаболизма энергии [86, 178].

На сегодняшний день описаны 3 способа модификации структур биоантиоксидантов, позволяющие получить их металлокомплексные производные [88]:

1) Способ электрофильной модификации, основанный преимущественно на реакциях ацилирования, алкилирования, формировании гликозидной связи и эфиров фосфорной и серной кислот [53, 91].

2) Способ редокс-модификации. Известно, что в зависимости от редокс-окружения тот или иной редокс-активный агент может существовать всего в 2-х формах – восстановленной или окисленной. В зависимости от ситуации возникающей в биологической среде предпочтительной может оказаться любая из названных форм. В частности, токоферол (витамин Е) обнаруживает себя в виде восстановленной формы, в то время как близкие ему витамины группы К – в окисленной [103, 128].

3) Способ комплексообразования. Данный способ изменения структуры биоантиоксиданта является наиболее универсальным, но наименее разработанным. В рамках его применения металл переходной группы чрезвычайно легко включиться в метаболические процессы, причём, в отличие от вышеописанных способов модификации, использованный в реакции комплексообразования биолиганд полностью сохраняет свою химическую структуру. Следует отметить, что особенности координационных связей внутри металлокомплексных антиоксидантов могут значительно изменять редокс-потенциалы металла и лиганда. В модельном эксперименте было продемонстрировано, что металлокомплексные биоантиоксиданты могут имитировать химическое поведение различных металлоферментов. В целом, полученные сведения о главенствующей роли изменений параметров редокс-потенциала межклеточной жидкости и клетки в обеспечении процессов регуляции функционального статуса биологических систем при развитии патологии и в ситуациях высокого напряжения адаптационных реакций организма предоставляют новые возможности для повышения стабильности систем антиоксидантной защиты и фармакотерапии указанных состояний [26].

В ходе проведенного биологического тестирования металлсодержащих биоантиоксидантов, относящихся к различным группам, были обнаружены химические соединения с гастропротекторным, бронходилатирующим и противовоспалительным действием [6], а также противоопухолевые вещества, актопротекторы и соединения, перспективные в плане создания пероральных заменителей инсулина [55, 59, 93, 100, 109.] Некоторые из изученных веществ проявили себя как перспективные антигипоксанты [10, 59, 125].

Так, в работе В.Е. Новикова и соавт. (2005) на мышах и крысах была доказана высокая эффективность соединения $\pi Q4$ при развитии остро формирующихся гипоксических состояний на моделях ОГ+Гк, ОГ+Гб, а также при развитии острой гемической гипоксии после внутрибрюшинного введения в спектре доз от 25 до 100 мг/кг. В ходе опытов было установлено, что, будучи малотоксичным, вещество $\pi Q4$ значительно снижает продукцию энергии в организме, уменьшает скорость потребления O_2 , понижает ректальную температуру у мышей на 3-4°C.

В исследовании М.В. Арбаевой (2004) металлсодержащий антиоксидант $\pi Q226$, обладающий хелаторным действием, после внутрибрюшинного введения мышам в большом диапазоне доз значительно повышал резистентность животных к 4-м видам острой гипоксии, что проявлялось в увеличении показателя продолжительности жизни. При этом наибольший эффект был достигнут на модели ОГ+Гб.

В 2008 г. С.А. Яснецов выявил антигипоксический эффект при гипоксических состояниях экзогенной природы металлокомплексного соединения меди $\pi Q1077A$ с никотиновой кислотой в качестве лиганда. Однако наиболее существенные результаты были получены А.В. Евсеевым (2007), обнаружившим у вещества $\pi Q1104$ (цинк(II) и N-ацетил-L-цистеин) свойства высокоэффективного антигипоксанта. Результат, выявленный впервые в скрининге на мышах, был затем подтвержден в электрофизиологических опытах на кошках. В частности, в дозе 50 мг/кг после внутрибрюшинного введения изученное вещество на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии без гиперкапнии по данным регистрации активности нейронов соматосенсорной коры (внеклеточная регистрация) и фокальных вызванных потенциалов пролонгировало время электрической активности коры головного мозга соответственно в 2,9 и 2,7 раза в сравнении с контрольными показателями. При этом у вещества $\pi Q1104$ также было отмечено отчётливое кардиодепрессивное действие, выявлена способность существенно замедлять скорость течения энергетических процессов (мышы), в том числе и в ткани головного мозга (крысы).

Тем не менее, как правило, изучение свойств металлокомплексных соединений осуществляется в форме скрининговых исследований, выполняемых на мелких лабораторных животных с целью выявления элементарных антигипоксических эффектов, которые редко сопровождаются выявлением механизмов действия эффективных веществ.

Следует особо подчеркнуть, что ни в одной из работ нами не было обнаружено данных об эффективности тех или иных веществ с уже установленными антигипоксическими свойствами в случае их введения внутрь при угрозе формирования острого гипоксического состояния.

Цинк и селен как факторы защиты организма

С учётом того, что выбранные для изучения вещества представляют собой селенсодержащие металлокомплексные соединения с цинком (II) в качестве металла-комплексобразователя, представляются важными сведения о значении цинка и селена для организма и вызываемых этими микроэлементами биологических эффектах.

Цинк. Несмотря на то, что цинк вполне справедливо относят к микроэлементам, в организме человека он содержится в достаточно большом количестве – около 3 г. По особенностям метаболизма и функциональному значению цинк в значительной степени напоминает железо (за исключением возможности обеспечения транспорта молекулярного кислорода) [66, 159].

Следует отметить, что любое низкомолекулярное физиологически активное соединение может выполнять свою биологическую функцию только путём специфического взаимодействия со своими молекулярными биологическими мишенями. Природное соединение взаимодействует с белком на предусмотренном для него субстратном участке связывания. Такой участок имеется у транспортного белка, который связывает природное соединение и доставляет его по целевому назначению, где передаёт эстафету другому специфическому белку. Транспортный белок защищает природное соединение от нежелательных энзиматических или неэнзиматических превращений, т.е. в значительной мере контролирует фармакокинетику и, в конечном счёте, обеспечивает его фармакодинамику [111].

В настоящее время насчитывается не менее 3000 зависимых от цинка белков разнообразного биологического назначения. В состав этих белков цинк может входить в качестве кофактора, структурного элемента или стабилизирующего структуру фактора. Понятно, что в этих условиях метаболизм цинка должен совершаться под строгим белковым контролем. Так, например, белковые субклеточные везикулярные конструкции, могут содержать довольно большое количество слабосвязанного цинка, напоминающего гемосидерин или же ферритин. Также цинк присутствует в составе транспортных белков (напрашивается аналогия с трансферрином). Выявлены 2 семейства белков такого типа, а именно ZnT (10 членов) и ZiP (15 членов). Члены первого семейства переносят цинк из цитозоля в различные компартменты клетки и выводят его за пределы клетки, члены второго семейства обогащают цитозоль цинком [61, 136].

В биологических системах следует различать 2 категории ионов цинка – большая его часть существует в связанной белками форме цинкпротеома (микромольная концентрация). Остальной цинк присутствует в свободном виде (на самом деле он слабо связан с водой, ионами гидроксила, хлора или цитрата). В разных типах клеток концентрация свободных ионов цинка колеблется от фемто- до наномольной концентрации, наиболее типичен пиколярный уровень. Дефицит свободных ионов цинка, так же как и их избыток, выявляется при патологии. Например, для диабета характерен дефицит цинка [211].

Гомеостаз цинка контролирует металлотионеин, играющий роль буфера по отношению к свободным ионам цинка. Металлотионеин представляет собой небольшой белок с молекулярной массой равной таковой для инсулина и тоже богатый остатками цистеина. Но если в инсулине цистеин присутствует в окисленной форме (цистин) и восстановление дисульфидных связей приводит к потере инсулином биологической активности, то в металлотионеине насчитывается 20 цистеиновых остатков, заряженные сульфгидрильные группы которых образуют кластер с 7 ионами цинка. Каждый ион цинка окружён 4 атомами серы, отсюда понятно, что часть сульфгидрильных групп играют роль мостиков и что ионы цинка в кластере неравноценны. Металлотионеин является самым прочным природным соединением цинка. Для этого комплексного соединения rZn составляет пиколярную концентрацию свободных ионов. Тем не менее, металлотионеин способен обмениваться цинком с другими белками (переносить его в активный центр), которые удерживают цинк гораздо слабее. Однако, по термодинамическим соображениям такой обмен невозможен [79, 107].

Следует обратить внимание на разнообразные способы высвобождения цинка из его тиолятных кластеров. В норме наиболее вероятными эффекторами можно считать дисульфиды, в первую очередь глутатиондисульфид. В условиях окислительного стресса количество дисульфидов нарастает и вклад дисульфидной группы белков в этот процесс становится более ощутимым. Но активные метаболиты кислорода, возникающие в ходе окислительного стресса, супероксид и пероксид водорода, активно конкурируют с дисульфидными группами в реакции с кластерами цинка. Условие окисления тиолятных групп не является обязательным, электрофильные реагенты, связывая тиолятные группы, столь же эффективно высвобождают цинк. И, наконец, тиолятные группы вовсе не затрагиваются в обменной реакции с ионами других тяжёлых металлов [151]. Таким образом, кластеры цинка выступают в качестве сенсоров на разнообразные стресс-факторы окислительного стресса, электрофильного стресса и отравления тяжёлыми металлами. Последнее позволяет понять, почему цинк в биологических системах обнаруживает антиоксидантные свойства, не являясь редокс-активным агентом. Ещё со времени первых опытов по моделированию Vb-зависимого катализа, которые считаются началом эпохи бионеорганической химии, стало понятно, что биометаллы могут моделировать апофермент в функции стабилизатора заряда. В свою очередь, перераспределение зарядов в субстрате может привести не только к продукту гетеролитической реакции, но и к продукту редокс-превращения, если оно происходит по 2-электронному механизму. Это подчёркивает эквивалентность результатов взаимодействия с кластерами цинка окислителей и электрофильных агентов. Что касается косвенного механизма, то он реализуется через сенсорные свойства кластеров цинка, которые посылают сигнал для экспрессии биосинтеза антиоксидантных ферментов.

Доказано, что существует тесная взаимосвязь между металлотионеином и Zn-finger белками, функциональное назначение которых многообразно [107, 168]. Можно выделить 3 главных группы Zn-finger белков. Во-первых, они часто выступают в составе факторов транскрипции. Вторая группа белков ответственно за распознавание повреждений ДНК и ремонт этих повреждений. И, наконец, важная группа Zn-finger белков контролирует взаимодействие белковых ансамблей, объединённых общей функцией. Таким образом, Zn-finger белки контролируют фундаментальные биологические процессы, включая транскрипцию и клеточный цикл. Активация Zn-finger участка происходит под воздействием свободных ионов цинка, поток которых регулируется, преимущественно, металлотионеином. Этот механизм позволяет уточнить роль цинка в защитных реакциях [168].

Важно отметить, что мышцы переносят дефицит металлотионеина без всякого вреда для своего здоровья [61]. Экспрессия генов металлотионеина (он известен в нескольких изоформах как и любой защитный белок) происходит при отравлении тяжёлыми металлами (в частности, цинком и кадмием) и в условиях стресса (гипоксия, окислительный стресс, гипертермия). За экспрессию металлотионеина отвечает фактор транскрипции MTF-1, связанный с промоторным отделом гена, известным под названием «элемент, отвечающий на металлы» (MRE). MTF-1 принадлежит к категории Zn-finger белков и является сенсором цинка. Избыток ионов свободного цинка приводит к быстрому образованию мультибелкового комплекса, в состав которого кроме MTF-1 входят также ацетилтрансфераза p300/CBP и фактор транскрипции Sp1. Активация сенсора цинка MTF-1 координирует экспрессию генов, ответственных за метаболизм цинка. В результате повышается продукция не только металлотионеина, но и транспортного белка цинка и активность γ -глутамилцистеинсинтетазы, контролирующей скорость-лимитирующую стадию биосинтеза глутатиона, способного служить хелатором для ионов цинка. Повышение уровня свободного цинка, также как и других переходных биометаллов, характерное для стресс-проявлений, может служить объединяющим фактором многих разновидностей стресса. Это обнаруживается во взаимодействии или прямой кооперации со многими факторами, имеющими отношение к мобилизации защитного потенциала организма (фактор транскрипции NF- κ B, фактор, индуцированный гипоксией HIF-1 α , фактор транскрипции USF1, фактор транскрипции Sp1, фактор транскрипции HSP1 белка теплового шока Hsp70, рибосомальный белок S25). Таким образом, мобилизуя защитный потенциал организма, свободные ионы цинка интегрируют разнообразные виды стресса в одну общую категорию повреждающих факторов [168].

Рассмотрение молекулярных механизмов метаболизма цинка и его биологических проявлений позволяет утверждать, что большая часть цинка в организме, представленная цинкпротеомом, обслуживает процессы нормальной физиологии. В патологических условиях обнаруживается защитный потенциал динамической фракции общего пула цинка в организме. На примере проявления биологической активности металлотионеина выясняется, что динамическая фракция цинка выступает в качестве сопрягающего фактора 2-электронных редокс-циклов и цикла обмена биологических хелаторов [8, 211].

Общеизвестно, что железо контролирует гомеостаз биологического макрогаза кислорода. При сравнении с цинком выясняется, что последний контролирует гомеостаз второго биологического макрогаза – углекислого. Последнее достигается через проявление активности самого распространённого в организме и самого быстрого фермента – карбоангидразы. Если гомеостаз O₂ сопряжён с контролем окислительно-восстановительного гомеостаза, то гомеостаз CO₂ сопряжён с контролем кислотно-щелочного баланса. Установлено, что pH и редокс-потенциал являются термодинамически взаимосвязанными величинами. При этом важную роль выполняют сенсоры молекулярного кислорода и гипоксии, которые имеются во всех тканях [86].

Наконец, следует указать на важную функцию цинка в системах биологической информации. Флуктуации уровня свободных ионов цинка, которые контролирует металлотионеин, позволяет цинку играть роль вторичного посредника в системах биологической информации в пикомолярном диапазоне. Эти сведения существенно дополняют ранее известное участие ионов кальция и магния в системах биологической информации в микромолярном диапазоне. А поскольку биологический цикл цинка сопряжён с редокс-циклами, то цинк в значительной мере контролирует и редокс-зависимые системы биологической информации [79].

В настоящее время нельзя с высокой степенью достоверности говорить о полном сопряжении биологического цикла цинка с циклами биологических микрогазов, главная функция которых релаксирующая, но такие связи просматриваются: с оксидом азота через цинк-зависимый метаболизм нитрозотиолов и с монооксидом углерода – через контроль биосинтеза гемоксигеназы.

Таким образом, биологическое «поведение» собственно цинка или же его в составе комплексного соединения с тионеином с полным правом позволяет отнести данный металл к факторам самозащиты животных организмов.

Селен. Известно, что по своему химическому поведению халькогениды занимают промежуточное положение между металлами и неметаллами, выполняя в биологической химии, которая не признаёт границы между химией органической и неорганической, роль одного из объединяющих факторов. Проявлением этого служит участие II-валентной серы в процессах сопряженного катализа, позволяющего связать в единое целое эндергонические и экзергонические процессы [105].

Соединения серы (II) в физиологических процессах обнаруживают свойства нуклеофильных или электрофильных частиц, доноров или акцепторов одного или двух электронов, а в условиях окислительного стресса – и свободнорадикальных частиц. В биологических системах

метаболические отношения связывают соединения II-валентной и IV-валентной серы и только окисление до VI-валентного состояния носит необратимый характер [54].

Перечисленные свойства серы носят у селена ещё более выраженный характер. В ходе изучения окисления металлотионеина было обнаружено, что в качестве окислителя можно использовать не только диселениды и селенит, но и селенат, т.е. селен в любой возможной для него степени окисления. В биологической среде её редокс-буфер, редокс-пара глутатион/глутатиондисульфид, существует с преобладанием восстановленной формы. Тем не менее, это обстоятельство не препятствует окисленным формам селена вступать в реакцию с металлотионеином даже при значительном преобладании глутатиона над дисульфидной формой, выходящем за физиологические границы. Способность соединений селена и окислять, и восстанавливать природные соединения II-валентной серы позволяет им выступать в качестве катализатора биологических редокс-циклов, занимая центральное положение в контроле и регуляции редокс-зависимых биологических процессов, а тем самым и редокс-гомеостаза [41, 87].

Потребность человека в селене ничтожна, тем не менее, селенодефицит иногда встречается. Он наблюдается в геологических провинциях бедных селеном и проявляется в виде болезни Кешана. Сравнительно бедны селеном Китай, Дальний Восток, Восточная Сибирь, Северо-Запад России. Эпидемиологические наблюдения связывают онкологические заболевания с дефицитом селена, поэтому роль селена в профилактике онкологических заболеваний исключительно велика. Эту задачу можно было бы решить введением добавок селена в продукты питания. Препятствием служит узкий диапазон сверхнизких фармакологических доз селена, их превышение ведёт к тяжким токсическим последствиям. Популярные в практике экспериментальной медицины селенит и селенат для применения в качестве пищевых добавок не подошли в виду трудности их равномерного распределения в продукте питания по заданному параметру сверхнизкой концентрации [110].

Как оказалось, медицина располагает очень скудным арсеналом препаратов селена. В организме человека селен находится в составе аминокислот – селеновых аналогов серосодержащих аминокислот и в составе минорных оснований транспортных РНК. Животный организм усваивает неорганические соединения селена, но не умеет извлекать его из неприродных органических соединений. Поэтому наилучшим источником пищевого селена являются богатые селеном продукты растительного происхождения: пивные дрожжи, спирулина и топинамбур. Так, например, в Финляндии проблема пищевых добавок селена была решена за несколько лет путём введения в практику сельского хозяйства селенсодержащих минеральных удобрений [96, 144].

Разработка препаратов селена медицинского назначения развивается по двум направлениям: 1) разработка органических доноров селена и 2) разработка моделей селенсодержащих ферментов. Препарат селенопиран (известен также под названием «Селен-актив») был разработан А.Ф. Блинохватовым и соавт. (2004) и представляет собой 9-фенилоктагидроксантиен, от которого селен отщепляется в окислительных условиях. За рубежом широкую популярность приобрёл препарат эбселен [фенил-1,2-бензиселеназол-3(2H)], принадлежащий к категории моделей глутатионпероксидазы. Его также можно считать химической моделью глутаредоксина (тиолтрансферазы), поскольку в присутствии глутатиона он катализирует реакцию глутатиона с дегидроаскорбатом, приводящую к образованию глутатиондисульфида и аскорбата. Это простое соединение существенно облегчает регенерацию аскорбата из дегидроаскорбата тиоредоксинредуктазой млекопитающих. Оба отмеченных направления считают равноперспективными в плане разработки селенсодержащих препаратов для профилактики и лечения онкологических (и других) заболеваний.

Тем не менее, третьим направлением, не менее интересным, может явиться разработка комплексных соединений биометаллов с селенсодержащими лигандами биотического типа, характеризующихся выраженной редокс-активностью.

Заключение

Таким образом, патогенетические механизмы формирования острых экзогенных состояний во многом определяют спектр возможностей фармакологической коррекции данного патологического состояния, ограниченный в значительной степени способностью антигипоксантов различного типа обеспечивать быстрое (часы) снижение метаболических потребностей организма. Так как большинство известных веществ, обладающих антигипоксической активностью, по критерию скорости развития метаболического эффекта не удовлетворяют требованиям поставленной задачи, сохраняется необходимость осуществления

целенаправленного поиска новых высокоэффективных антигипоксантов среди метаболически активных веществ, в том числе – среди веществ металлокомплексной природы.

Литература

1. Абазова И.С. Динамика напряжения кислорода в структурах коры головного мозга под влиянием природного режима адаптации к гипоксии: Автореф. ...дис. канд. мед. наук. – Краснодар, 2012. – 22 с.
2. Абдуллаев Х.Т., Хажалиев Р.В., Слепушкин В.Д. Гемодинамика и кислородный баланс у больных с острой кровопотерей. Обоснование для использования перфторана // Аллергол. и иммунология. – 2009. – Т.10, №1.– С. 122-123.
3. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Гипоксические, гипокапнические, гиперкапнические состояния. – М.: Медицина, 2003. – 254 с.
4. Агаджанян Н.А., Полуниин И.Н., Степанов В.К. Человек в условиях гипокапнии и гиперкапнии. – М., 2001. – 340 с.
5. Акопян Н.С., Саркисян И.В., Адамян Н.Ю. и др. Патологические виды дыхания при острой гипоксии // Авиокосм. и экологич. медицина. – 2002. – Т.36, №1. – С. 32-37.
6. Алейникова Т.Ю. Исследование механизмов бронхорелаксирующего действия новых металлокомплексных соединений: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Купавна, 2001. – 26 с.
7. Алькевич Е.Л., Стаценко Е.А., Трухачева Т.В. Первичная антиоксидантная активность лекарственных средств, обладающих антигипоксантной активностью // Мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 23-25.
8. Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Терентьев И.Г. и др. Изменение содержания цинка, меди, железа в организме лабораторных животных под влиянием низких концентраций озонированного физиологического раствора // Микроэлементы в медицине. – 2012. – Т.13, №2. – С. 42-43.
9. Андреева Н. Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии // Мед. альманах. – 2009. – №4. – С. 193-197.
10. Арбаева М.В. Изучение антигипоксической активности хелаторов разных типов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск. – 2004. – 22 с.
11. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Румянцева С.А. и др. Догоспитальная цитопротекция. старая проблема – новые грани // Скорая мед. помощь. – 2009. – Т.10, №4. – С. 39-53.
12. Багдасарова Е.А., Ярочкин В.С., Багдасаров В.М., Рамишвили В.Ш. Дилуционная циркуляторная гипоксия у пострадавших с острой массивной кровопотерей // Московский хир. журнал. – 2009. – №2. – С. 51-57.
13. Балыкин М.В., Сагидова С.А., Макаева Р.Ш. Изменение газового состава крови и реакции сосудов микроциркуляции в сердце под влиянием прерывистой гипобарической гипоксии // Вест. Тверского гос. университета. – 2009. – №18. – С.9-15.
14. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – Киев: Фитосоцицентр, 2006. – 424 с.
15. Беляев В.Р. Повышение устойчивости моряков к гравитационным нагрузкам, методом тренировки в условиях гипоксии-гиперкапнии // Вест. Рос. воен.-мед. академии. – 2011. – Т.34, №2. – С. 147-149.
16. Березовский В.А., Левашов М.И. Влияние искусственного горного климата на состояние высших отделов центральной нервной системы человека // Вопр. курортол., физиотерап. и лечебн. физич. культуры. – 2009. – №2. – С. 6-8.
17. Берова М.М. Особенности мозгового кровотока и обеспечения кислородом организма пациентов с мягкой артериальной гипертензией в условиях нормобарической гипоксии: Дис. ...канд. мед. наук. – Владикавказ, 2006. – 128 с.
18. Блинохватов А.Ф., Боряев Г.И., Гончарова А.Я. и др. Способ получения замещённых селенопиранов // Патент РФ № 2239632. – 2004.
19. Бобылева О.В., Глазачев О.С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки // Физиол. человека. – 2007. – Т.33, №2. – С. 199.
20. Боева Л.Н., Догадин С.А., Екимова М.В. Роль адипокинов в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена // Сиб. мед. обозрение. – 2010.– Т.66, №6. – С. 3-7.
21. Буреш Я., Королева В.И., Королев О.С. Сдвиги постоянного потенциала в структурах головного мозга крыс при фокальной ишемии и системной гипоксии // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1998. – Т.48, Вып.4. – С. 640-653.
22. Бурых Э.А. Индивидуальные особенности потребления кислорода организмом человека при гипоксии // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова.– 2007. – С. 1292-1307.

23. Бурых Е.А., Сергеева Е.Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии // Физиол. человека. – 2008. – Т.34, №6. – С. 51-62.
24. Васильев К.Ю., Киселева А.А., Хазанов В.А. Влияние комбинации янтарной и глутаминовой кислот на энергетический обмен печени мышей при гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т.147, №3. – С. 307-310.
25. Вдовин В.М., Шахматов И.И., Бондаренко Н.А., Лёгких П.В. Состояние системы гомеостаза при воздействии острой нормобарической гиперкапнической и острой гипобарической гипоксии на фоне острого экспериментального гипертиреоза // Патофизиология и современная медицина: Тез. докл. 2-й Междунар. конф., Москва, 22-24 апр., 2004 г. – М.: Изд. РУДН, 2004. – С. 80-81.
26. Вердиев Н.Н., Вердиева З.Н. Описание химических реакций в трехкомпонентных взаимных системах с развитым комплексообразованием // Тр. Института геологии Дагестанского науч. центра РАН. – 2008. – №52. – С. 242-245.
27. Верткин А.Л., Лукашов М.И., Наумов А.В., Скорикова Ю.С. Клинико-фармакологические аспекты нейропротективной терапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения // Рус. мед. журнал. – 2007. – Т.15, №2. – С. 106-113.
28. Виноградов А.Ф., Иванова О.В., Салова Н.В. Антигипоксиканты: обоснование и возможности применения в педиатрической практике (обзор литературы) // Верхневолжский мед. журнал. – 2010. – Т.8, №3. – С. 7-10.
29. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркология. – 2001. – Т.1. – С. 27-37.
30. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакология и токсикология. – 1985. – Т.48, №4. – С. 9-20.
31. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вест. РАМН. – 1998. – №7. – С. 43-51.
32. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизмы действия и особенности применения препарата мексидол в неврологии. – М., 2002. – 14 с.
33. Генинг Т.П., Иванская Н.Н. Метаболические пути утилизации кислорода и продукция АТФ в ткани печени при острой циркуляторной гипоксии // Вестн. новых мед. технологий. – 2006. – Т.ХІІІ, №3. – С. 32-34.
34. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Отв. ред. Ю.Л. Шевченко. – СПб: ООО «Элби-СПб», 2000. – 384 с.
35. Глазников Л.А., Буйнов Л.Г., Ястребов Д.В., Шабанов П.Д. Бемитил повышает статокинетическую устойчивость человека // Психофармакол. и биол. наркологии. – 2002. – Т.2, №1-2. – С. 225-230.
36. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
37. Головкин О.В. Электронное строение сульфата и сульфита натрия // Фундамент. пробл. совр. материаловедения. – 2005. – Т.2, №2. – С. 20-23.
38. Голубев В.Н., Королев Ю.М., Тимофеев Н.Н. Реакция дыхательной системы человека на гипоксическую гипоксию // Вест. Тверского гос. университета. Серия: Биол. и экология. – 2013. – №29. – С. 56-64.
39. Городецкий В.К. Патофизиология углеводного обмена (лекция) // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – №2. – С. 25-32.
40. Гуляева И.Л. Защитная эффективность бемитила и его комбинации с антидотами при остром смертельном отравлении нитритом натрия // Здоровье семьи – 21 век. – 2011. – №1. – С. 5.
41. Гутий Б.В. Вплив Е-селену на активність глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму бугайців при кадмієвому навантаженні // Вест. Сумського нац. аграрного університету. – 2013. – Т.33. – №9. С. 70-73.
42. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2004. – Т.67, №4. – С. 47-49.
43. Долгих В.Т., Ларин А.И., Пилипчук И.А. Метаболические нарушения при критических состояниях // Политравма. – 2007. – №3. – С. 73-78.
44. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Нур. Мед. J. – 2000. – V.8, N1-2. – P. 8-11.
45. Долова Ф.В., Шидов З.А. Изучение длительности действия гипоксических тренировок на биоэлектрические показатели головного мозга // XVII съезд физиологов России. Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 470-471.
46. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Нейрональная активность соматосенсорной коры мозга при острой гипоксии с гиперкапнией // Юбил. Рос. науч. конф., посв. 175-летию С.П. Боткина. – СПб: ВМедА, 2007. – С. 330-331.

47. Жданов Г.Г., Соколов И.М. Гипербарическая оксигенация, антигипоксанта и антиоксидантная терапия при остром инфаркте миокарда // *Общ. реаниматология*. – 2005. – Т.1, №6. – С. 55-64.
48. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Общая патофизиология*. Т.1. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 624 с.
49. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстро действующими корректорами метаболизма // *Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии*. – 2002. – Т.1, №1. – С. 19-28.
50. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // *Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии*. – 2011. – Т.9, №3. – С. 31-48.
51. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксанта. – СПб: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
52. Захарова Е.И., Сторожева З.И., Германова Э.Л. и др. Индивидуальная чувствительность неокортекса и гиппокампа к гипоксическим воздействиям // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2004. – Т.90, №8. – Ч.1. – С. 207-208.
53. Зевацкий Ю.Э., Самойлов Д.В. Некоторые современные методы оценки реакционной способности органических соединений // *Ж. орг. химии*. – 2007. – Т.43. – №4. – С. 487-504.
54. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс // *МАИК «Наука/Интерпериодика»*. – 2001. – С. 17-21.
55. Ильина И.В. Фармакологическая коррекция физической работоспособности комплексными соединениями переходных металлов после воздействия гипертермии: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Брянск. – 2007. – 23 с.
56. Казаков В.Н., Натрус Л.В., Кравцов П.Я. и др. Исследование особенностей импульсной активности нейронов гипоталамуса // *Мат. XIX съезда физиологич. общества им. И. П. Павлова*, 19-24 сент., 2004 г. – Екатеринбург, 2004. – С. 165-166.
57. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Характеристика нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции при целиакии у детей // *Педиатрия*. – 2013. – Т.4, №3. – С. 47-51.
58. Карапетян М.А., Адамян Н.Ю., Аругюнян Р.С. Влияние обонятельных луковиц на активность ретикулярных нейронов бульбарного дыхательного центра при гипоксии // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2012. – Т.98, №6. – С. 767-776.
59. Катунина Н.П. Поиск и изучение новых антигипоксических средств: Автореф. дис. ...докт. биол. наук. – СПб. – 2012. – 44 с.
60. Катунина Н.П., Катунин М.П. Изучение влияния фенилэтилзамещенных производных 3-оксипиридина на продолжительность жизни мышей при острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипобарической гипоксии // *Саратовский науч.-мед. журнал*. – 2007. – Т.3. – №1. – С. 100-103.
61. Кебец Н.М. Смешаннолигандные комплексы биометаллов с витаминами и аминокислотами и их биологические свойства. – Кострома, 2005. – 234 с.
62. Кислицын А.Н. Влияние на организм человека гипоксии при высокогорных восхождениях // *Общ. реаниматология*. – 2006. – Т.11, №1. – С. 39-41.
63. Ключев В.М. Система лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца в многопрофильном лечебном учреждении: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 48 с.
64. Кулагин К.Н. Фармакодинамика производных 3-оксипиридина при черепно-мозговой травме: дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 150 с.
65. Куликов В.П., Кузнецова Д.В. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипоканию у людей // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. – 2013. – №1. – С. 41-44.
66. Лебедева С.А., Бабаниязова З.Х., Радионов И.А., Скальный А.А. Металлокомплексы цинка и кобальта в восстановительном лечении гипоксических состояний // *Вест. восстанов. медицины*. – 2013. – №2. – С. 67-69.
67. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В. и др. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // *Анестезиол. и реаниматология*. – 2003. – №2. – С. 51.
68. Лисицина Т.А., Решетняк Т.М., Дурнов А.Д., Насонов Е.Л. Окислительный стресс в патогенезе антифосфолипидного синдрома // *Вест. РАН*. – 2004. – №7. – С. 19-24.
69. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология* (4-е изд.). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с.
70. Лукк М.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантные свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксанта // *Психофармакол. и биол. наркологию*. – 2008. – Т.8, №1-2. – С. 2255-2263.
71. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // *Патогенез*. – 2011. – Т.9, №3. – С. 4-14.
72. Лябах Е.Б., Маньковская И.Н. Снабжение кислородом мышц человека при работе в горах // *Спортивн. медицина*. – 2008. – №1. – С. 120-126.

73. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В., Кондрашова М. Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. – Пушино: Наука, 2001. – 155 с.
74. Малышев А.Ю., Лукьянова Д.Д., Крапивин С.В. Действие гипоксии нарастающей тяжести на динамику ЭЭГ коры головного мозга крыс с разной резистентностью к острому дефициту кислорода // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1996. – Т.122, №9. – С. 262-267.
75. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.П., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вест. РАМН. – 2007. – №2. – С. 25-33.
76. Марышева В.В. Антигипоксанты аминотиолового ряда // Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. – 2007. – Т.5, №1. – С. 17-27
77. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 554 с.
78. Мирошниченко И.И., Смирнов Л.Д., Яснецов В.В., Проворнова Н.А. Нейрохимические аспекты механизма действия мексидола // Человек и лекарство: Тез. докл. VII Рос. нац. конгресса. – М., 2000. – С. 523.
79. Моралев Л.Н., Лазурина Л.П., Букреева Е.М. и др. Реактивные изменения клетки под влиянием биокомплекса цинка // Усп. совр. естествознания. – 2007. – №7. – С. 41-42.
80. Нагнибеда Н.Н. Влияние гипоксии на активность симпатико-адреналовой системы // Вест. РАМН. – 1997. – №5. – С. 19-23.
81. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекодиционирования // Науч. ведомости Белгородского гос. университета. Сер.: Медицина. Фармация. – 2012. – Т.20, №22. – С. 130-134.
82. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Парфёнов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты в коррекции острой гипоксии // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: Сб. труд. науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Смоленск, 2005. – С. 363-364.
83. Новиков В.Е., Панченко Е.О., Парфенов Э.А. Влияние производных аскорбиновой кислоты на выживаемость животных при острой гипоксии с гиперкапнией // Вест. СГМА. – 2010. – №4. – С. 99-102.
84. Новиков В.С. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции функционального состояния // Авиакосм. и экол. медицина. – 1994. – Т.28, №1. – С. 88-91.
85. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. и клинич. фармакол. – М., 2001. – Т. 64, № 3. – С. 76-80.
86. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций (обзор) // Биохимия. – 2007. – Т.72, №2. – С. 158-175.
87. Панкратов А.Н., Цивилева О.М., Цымбал О.А. L-цистеин и L-метионин: какая из аминокислот участвует в замещении атома серы на селен в биохимических процессах? // Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии. Перспективы развития. II Международн. науч. Интернет-конф.: мат. конференции: В двух томах. Сервис виртуальных конференций Рах Grid. – Казань, – 2013. – С. 11-15.
88. Парфёнов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механистический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. ...докт. хим. наук (науч. докл.). – М., 2000. – 48 с
89. Парфёнов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. – М., 2002. – С. 765.
90. Питкевич Э.С., Лосицкий Е.А., Питкевич Ю.Э. Сравнительная характеристика влияния на физическую работоспособность актопротекторов: бемитила, томерзола и мексидола // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгресс. – М., 2002. – С. 351.
91. Порфирьева Р.Т., Юсупова А.А., Ахметов Т.Г. Технология и структурообразование в серных композициях // Вест. Казанского технол. университета. – 2003. – №1. – С. 60-66.
92. Радзевич А.Э., Сметнев А.С., Попов В.В. Уранова Е.В. Электрокардиографические маркёры риска внезапной сердечной смерти. Влияние ишемии и ревазуляризации миокарда // Кардиология. – 2001. – Т.41, №6. – С.99-104.
93. Свиридонова С.В. Влияние моделей супероксиддисмутазы и родственных металлоферментов на физическую работоспособность: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. – Смоленск, 2005. – 21 с.
94. Семенов Д.Г., Беляков А.В., Глушенко Т.С., Самойлов М.О. Участие метаболитных глутаматных рецепторов мозга в механизмах гипоксической сигнализации // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2012. – №3. – С. 11-19.
95. Семиголовский Н.Ю. Эффективность мексидола при реперфузионном синдроме у больных острым инфарктом миокарда // Мат. XIII Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство – 2006». – М., 2006. – С. 441.
96. Серегина И.И. Влияние селена на продуктивность и вынос азота удобрений и почвы растениями яровой пшеницы // Агробиохимия. – 2008. – №8. – С. 20-25.

97. Сороко С.И., Джунусова Г.С. Перестройки суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга при экспериментальной гипоксии // Физиол. человека. – 2003. – Т.29, №1. – С. 5.
98. Сороко С.И., Бурых Э.А., Бекшаев С.С., Сергеева Е.Г. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций человека при дозированном гипоксическом воздействии // Физиология человека. – 2005. – Т.31, №5. – С. 88-109.
99. Стасюк О.Н. Влияние веществ ноотропного типа действия на кислотно-основное состояние у крыс при дефиците кислорода // Уч. записки Забайкальского гос. университета. Серия: Естеств. науки. – 2012. – №1. – С. 122-126.
100. Стратиенко Е.Н. Поиск и изучение новых химических соединений, повышающих физическую работоспособность: Дис. ...докт. мед. наук. – М., 2003. – 244 с.
101. Стрелков Д.Г. Оценка функциональных резервов кардиореспираторной системы организма человека при действии различных факторов // Эколого-физиологические проблемы адаптации: Мат. XII междунар. симпозиума. – М., 2007. – С. 422-424.
102. Сухова М.Г., Куликова Н. В. Влияние экстремальных условий горного климата на адаптацию человека // Вест. Рос. универ. дружбы народов. Сер.: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2009. – №1.– С. 116-120.
103. Тарасенко В.И., Кобзев В.Ф., Константинов Ю.М. Редокс-модификация и фосфорилирование регулируют активность митохондриального белкового комплекса, специфично связывающегося с промотором гена COX1 кукурузы // Молек. биология. – 2008. – Т.42, №1. – С. 181-183.
104. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т.43, №1.– С. 75-94.
105. Федоров В. Е., Миронов Ю. В., Наумов Н. Г. и др. Халькогенидные кластеры металлов 5-7 групп // Усп. химии. – 2007. – Т.76, №6.– С. 571-595.
106. Филиппов М.М., Кузьмина Л.М. Генотипические особенности, определяющие адаптацию к гипоксии нагрузки и гиперкапнии, у спортсменов подводного плавания // Ульяновский мед.-биол. журнал. – 2012. – №2. – С. 98-103.
107. Фридман Я.Д. Координационные соединения металлов с биолигандами. Фрунзе: Илим, 1987. – 188 с.
108. Хожева А.А., Моллов А.А. Влияние нормобарической гипоксической тренировки на высшую нервную деятельность и сверхмедленную электрическую активность головного мозга // Здоровье и образование в XXI веке: Науч. труды VI Междунар. науч.-практич. конф., Москва, 8-10 дек., 2005 г. – М.: Изд. РУДН, 2005. – С. 511-512.
109. Цеева Ф.Н. Изучение актопротекторной активности новых комплексных соединений меди: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2005. – 20 с.
110. Цикуниб А.Д., Завгородний С.А. Диетопрофилактика недостаточности селена // Гиг. и санитария. – 2011. – №1. – С. 66-68.
111. Чариева С.А. Синтез некоторых низкомолекулярных иммуноактивных пептидов и их координирующие свойства при взаимодействии с ионами цинка и меди: Дис. ...докт. хим. наук. – Душанбе. – 2011. – 133 с.
112. Черешнёв В.А., Юшков Б.Г. Патопфизиология. – 2001, М.: Изд. «Вече». – 703 с.
113. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // Соврем. наукоемкие технологии. – 2006. – №5. – С.23-27.
114. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза // Совр. наукоемк. технологии. – 2006. – №7. – С. 31-38.
115. Чучалин А.Г. Отек легких. физиология легочного кровообращения и патопфизиология отека легких // Тер. архив. – 2006. – Т.78, №3. – С. 1-13.
116. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А.Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с.
117. Шанин В.Ю., Дергунов А. В., Куттубаев О. Т., Цыган В. М. Динамика физиологических показателей у военнослужащих в процессе прерывистой горной адаптации // Воен.-мед. журнал. – 2000. – №2. – С. 56-61.
118. Шаов М.Т., Каскулов Х.М., Темботова И. И. Механизмы влияния гипоксии на биоэлектрические процессы головного мозга // Гипоксия. Механизмы, адаптация, коррекция: Мат. 3-й Всерос. конф., Москва, 7-9 окт., 2002 г. Тез. докл. – М., 2002 г. – С.151-152.
119. Шаов М.Т., Курданов Х.А., Пшикова О. В. Кислородзависимые, электрофизиологические и энергоинформационные механизмы адаптации нервных клеток к гипоксии. – Воронеж: Научная книга, 2010. – 196 с.

120. Ширинский В.Г., Любичкий О.Б., Ильина С.Е. и др. Антиоксидантные свойства серотонина адипината, пролонгина, мексидола и их комбинации в экстренной хирургии // Актуальные вопр. экстрен. хирургии. – 2006. – №11. – 170-172.
121. Эдеева С.Е., Багликова К.Е., Копылова Г.Н. и др. Влияние пептида PRO-GLY-PRO на устойчивость крыс к острой гипобарической гипоксии и постгипоксические нарушения поведения // Вест. Московского университета. Сер. 16: Биология. – 2008. – №4. – С. 8-12.
122. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс // Вест. Волгоградского гос. мед. университета. – 2009. – №2. – С. 72-73.
123. Яснецов В.В., Правдивцев В.А., Иванов Ю.В. и др. Применение антиоксидантов при экстремальных воздействиях и некоторой экспериментальной патологии // Человек и лекарство: Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. – М., 1999. – С. 491.
124. Яснецов В.В., Просвирова Е.П., Цублова Е.Г. и др. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротекторного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов // Авиакосм. и экол. медицина. – 2012. – Т.46, №6. – С. 41-45.
125. Яснецов С.А. Изучение антигипоксических свойств комплексных соединений меди с антиоксидантами при острой экзогенной гипоксии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Смоленск. – 2008. – 21 с.
126. Amann M., Kayser B. Nervous system function during exercise in hypoxia // High Alt. Med. Biol. – 2009. – V.10, N2. – P. 149-164.
127. Bailey D.M., Taudorf S., Berg R. et al. Increased cerebral output of free radicals during hypoxia: implications for acute mountain sickness? // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – V.297, N5. – P. 1283-1292.
128. Bannwitz S., Krane D., Vortherms S. et al. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Lapacho Analogues. 2. Modification of the Basic Naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione, Redox Activation, and Suppression of Human Keratinocyte Hyperproliferation by 8-Hydroxynaphtho[2,3-b]thiophene-4,9-diones // J. Med. Chem. – 2014. – V.57, N14. – P. 6226-6239.
129. Barak Y., David D., Keselbrener L., Akselrod S. Autonomic response to hypobaric hypoxia assessed by time-dependent frequency decomposition of heart rate // Aviate Space Environ. Med. – 2001. – V.72, N 1. – P. 992-1000.
130. Barros D.M., Mello de Souza T., De David T. et al. Simultaneous modulation of retrieval by dopaminergic D (1), beta-noradrenergic, serotonergic-1A and cholinergic muscarinic receptors in cortical structures of the rat. // Behav. Brain Res. – 2001. – V.124. – P. 1-7.
131. Bärtsch P., Swenson E.R. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses // N. Engl. J. Med. – 2013. – V.368, N24. – P. 2294-2302.
132. Baidleman B.A., Muza S.R., Fulco C.S. et al. Intermittent altitude exposures improve muscular performance at 4,300 m. // J. Appl. Physiol. – 2003. – V.95. – N5. – P. 1824-1832.
133. Bernardi L., Passino C., Wilmerding V. et al. Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude // J. Hypertens. – 2001. – V.19, N5. – P. 947-954.
134. Berre J., Vachery J.L., Moraine J.J., Naeije R. Cerebral blood flow velocity responses to hypoxia in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. – 1999. – V.80, N4. – P. 260-263.
135. Bickler P. E. Clinical perspectives: neuroprotection lessons from hypoxia-tolerant organisms // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207, Pt.18. – P. 3243-3249.
136. Borghaei R.C., Chambers M. Expression of transcription factor zinc-binding protein-89 (ZBP-89) is inhibited by inflammatory cytokines // Pathol. Lab. Med. Int. – 2009. – N1. – P. 7-12.
137. Bouwes A., Binnekade J.M., Verbaan B.W. Predictive value of neurological examination for early cortical responses to somatosensory evoked potentials in patients with postanoxic coma // J. Neurol. – 2012. – V.259, N3. – P. 537-41.
138. Brambrink A., Orfanakis A. "Therapeutic Hypercapnia" after Ischemic BrainInjury: Is There a Potential for Neuroprotection? // Anesthesiology. – 2010. – V.112. – P. 274-276.
139. Chandel N.S. Mitochondrial regulation of oxygen sensing // Adv. Exp. Med. Biol. – 2010. – V.661. – P.339-354.
140. Colombo M.L. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol -perspectives // Molecules. – 2010. – V.15, N4. – P. 2103-2113.
141. Conev A., Marshall J.M. Effect of systemic hypoxia upon circulation of the cerebral cortex in the anaesthetized rats // J. Physiol. Proc. – 1995. – V.483. – P. 88.
142. Corcoran A., O'Connor J.J. Hypoxia-inducible factor signaling mechanisms in the central nervous system // Acta Physiol. (Oxf). – 2013. – V.208, N4. – P. 298-310.
143. Corral L., Javierre C., Blasi J. et al. Combined intermittent hypobaric hypoxia and muscle electro-stimulation: a method to increase circulating progenitor cell concentration? // J. Transl. Med. – 2014. – V. 19. P. – 12-17.

144. Davis T.Z., Stegelmeier B.L., Welch K.D. et al. Comparative oral dose toxicokinetics of selenium compounds commonly found in selenium accumulator plants // *J. Anim. Sci.* – 2013. – V.91, N9. – P. 4501-4509.
145. De Angelis C., Hauptert G.T.Jr. Hypoxia triggers release of an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-ATPase from midbrain and adrenal // *Am. J. Physiol.* – 1998. – V.274, Pt.2. – P. 182-188.
146. Dey A., Lakshmanan J. The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver // *Food Funct.* – 2013. – V.4, N8. – P. 1148-1184.
147. Di Lisa F., Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD⁺ metabolism. // *FEBS Letters.* – 2001. – V.492. – P. 4-8.
148. Dick T.E., Hsieh Y.H., Dhingra R.R. et al. Cardiorespiratory coupling: common rhythms in cardiac, sympathetic, and respiratory activities // *Prog. Brain Res.* – 2014. – V.209. – P. 191-205.
149. Duchon M.R. Roles of Mitochondria in Health and Disease // *Diabetes.* – 2004. – V.53. – P. 96-102.
150. Eldridge F., McIlroy M.B., Stone R.W. The mechanical properties of the lungs in anoxia, anaemia and thyrotoxicosis // *Clin. Sci. (Lond).* – 2006. – V.15, N2. – P. 353-360.
151. Ertek S., Cicero A.F., Caglar O., Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodinesupplementation // *Hormones (Athens).* – 2010. – V.9, N3. – P. 263-268.
152. Fletcher E.C., Bao G., Miller C.C. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic, and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – V.78. – P. 1516-1521.
153. Frenguelli B.G., Llaudet E., Dale N. High-resolution real-time recording with microelectrode biosensors reveals novel aspects of adenosine release during hypoxia in rat hippocampal slices // *J. Neurochem.* – 2003. – V.86, N6. – P. 1506-1515.
154. Galli G.L., Lau G.Y., Richards J.G. Beating oxygen: chronic anoxia exposure reduces mitochondrial FIFO-ATPase activity in turtle (*Trachemys scripta*) heart // *J. Exp. Biol.* – 2013. – V.216, N17. – P. 3283-3293.
155. Gibson G.E., Huang H. M. Mitochondrial enzymes and endoplasmic reticulum calcium stores as targets of oxidative stress in neurodegenerative diseases // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2004. – V.36. – P. 335-340.
156. Gidday J. M. Cerebral preconditioning and ischemic tolerance // *Nat. Rev. Neuroscience.* – 2006. – V.7, N6. – P. 437-448.
157. Glaus T.M., Grenacher B., Koch D. et al. High altitude training of dogs results in elevated erythropoietin and endothelin-1 serum levels // *Comp. Biochem. Physiol. and Mol. Integr. Physiol.* – 2004. – V.138, N3. – P.355-361.
158. Gnaiger E.G. Mitochondrial Physiology. The many Faces and functions of an organelle. – MiP: Austria, 2005. – 151 p.
159. Gonçalves-Neto J.F., Alonso Toldo M.P., Santos C.D. et al. Effect of zinc supplementation in pregnant mice during experimental *Trypanosoma cruzi* infection // *Res. Vet. Sci.* – 2011. – V.90, N2. – P. 269-274.
160. Gonul E., Duz B., Kahraman S. et al. Early pericyte response to brain hypoxia in cats: an ultrastructural study // *Microvasc. Res.* – 2002. – V.64, N1. – P. 116-119.
161. Guyenet P.G. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia // *Respir. Physiol.* – 2000. – V.121. – P. 147-162.
162. Harik S.L., Lust N.D., Jons S. C. et al. Brain glucose metabolism in hypobaric hypoxia // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – V.79, N1. – P. 136-140.
163. Jansen G.F.A., Krins A., Basnyat B. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – V.86, N2. – P. 681-686.
164. Jezek P., Hlavata L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – V.37. – P. 2478-2503.
165. Kaplan P.W. Electrophysiological prognostication and brain injury from cardiac arrest // *Semin. Neurol.* – 2006. – V.26, N4. – P. 403-412.
166. Kemp P.J. Detecting acute changes in oxygen: will the real sensor please stand up? // *Exp. Physiol.* – 2006. – V.91, N5. – P. 829-834.
167. Kounalakis S. N., Keramidas M. E., Eiken O. et al. Peak oxygen uptake and regional oxygenation in response to a 10-day confinement to normobaric hypoxia // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2013. – V.23, N4. – P. 233-245.
168. Krishna S.S., Majumdar I., Grishin N.V. Structural classification of zinc fingers: survey and summary // *Nucleic. Acids Res.* – 2003. – V.31, N2. – P. 532-550.
169. Lai C.J., Yang C.C., Hsu Y.Y. et al. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – V.100. – P. 1974-1982.
170. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // *J. Exp. Biol.* – 2004. – V.207. – P. 3163-3169.

171. Lapsha V.I., Bocharova V.N., Gurin V.N. Changes in the activity of NO synthase, energy metabolism enzymes, and the ultrastructure of cerebral cortical neurons in a model of transient ischemia // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2004. – V.31, N7. – P. 677-681.
172. Leung T.Y., Stuart O., Sahota D.S. et al. Head-to-body delivery interval and risk of fetal acidosis and hypoxic ischaemic encephalopathy in shoulder dystocia: a retrospective review // *BJOG.* – 2011. – V.118, N4. – 474-479.
173. Lucertini M., Verde P., De Santis S. Human auditory steady-state responses during repeated exposure to hypobaric hypoxia // *Audiol. Neurootol.* – 2002. – V.7, N2. – P. 107-113.
174. Machaalani R., Waters K. A. Increased neuronal cell death after intermittent hypercapnic hypoxia in the developing piglet brainstem // *Brain.* – 2003. – V.985. – P. 127-134.
175. Mange H., Becker K., Fuchs D., Gostner J.M. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease // *World J. Cardiol.* – 2014. – V. 6, N 6. – P. 462-477.
176. Mathers J., Fraser J. A., McMahon M. et al. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress // *Biochem. Soc. Symp.* – 2004, N71. – P. 157-176.
177. Mering T.A. The action of mexidol on the state of conditioned reflex activity after traumatic brain lesions // *Neurosci. and Behavior. Physiol.* – 2003. – V.33, N2. – P. 133-138.
178. Montero A.J., Jassem J. Cellular redox pathways as a therapeutic target in the treatment of cancer // *Drugs.* – 2011. – V.71, N11. – P. 1385-1396.
179. Netzer N., Strohl K., Faulhaber M. et al. Hypoxia-related altitude illnesses // *J. Travel. Med.* – 2013. – V.20, N4. – P. 247-255.
180. Nobili V., Cutrera R., Liccardo D. et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – V.89, N1. – P. 66-76.
181. Nordström T., Jansson L.C., Louhivuori L. M., Akerman K E. Effects of acute hypoxia/acidosis on intracellular pH in differentiating neural progenitor cells // *Brain Res.* – 2012. – V.1461. – P. 10-23.
182. O'Reilly J.P., Haddad G.G. Chronic hypoxia in vivo renders neocortical neurons more vulnerable to subsequent acute hypoxic stress // *Brain Res.* – 1996. – V.711, N1-2. – P. 203-210.
183. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biometals and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy // *Nova Science Publishers.* – New York, 2001. – P. 278.
184. Perez-Pinzon M. A. Neuroprotective effects of ischemic preconditioning in brain mitochondria following cerebral ischemia // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2004. – V.36. – P. 323-327.
185. Ran K., Xu H., Lu A. et al. Hypoxia preconditioning in the brain // *Dev. Neurosci.* – 2005. – V. 27. – P. 87-92.
186. Rhieu S.Y., Urbas A.A., Bearden D.W. et al. Probing the intracellular glutathione redox potential by in-cell NMR spectroscopy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – V.53, N2. – P. 447-450.
187. Romero-Canelón I., Sadler P.J. Next-generation metal anticancer complexes: multitargeting via redoxmodulation // *Inorg. Chem.* – 2013. – V.52, N21. – P. 12276-12291.
188. Sartori C., Trueb L., Scherrer U. High-altitude pulmonary edema: mechanisms and management // *Cardiol.* – 1997. – V.11. – P. 42-55.
189. Schiffer T.A., Ekblom B., Lundberg J.O. et al. Dynamic regulation of metabolic efficiency explains tolerance to acute hypoxia in humans. – *FASEB J.* – 2014. – V.27. – 2634-2639.
190. Schleifer L.M., Ley R., Spalding T.W. A hyperventilation theory of job stress and musculoskeletal disorders // *Am. J. Ind. Med.* – 2002. – V.41, N5. – P. 420-432.
191. Schultz M.G., Climie R.E., Sharman J.E. Ambulatory and central haemodynamics during progressive ascent to high-altitude and associated hypoxia // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – V.28, N7. – P. 436-443.
192. Shao G., Gong K.R., Li J. et al. Antihypoxic effects of neuroglobin in hypoxia-preconditioned mice and SH-SY5Y cells // *Neurosignals.* – 2009. – V.17, N3. – P. 196-202.
193. Singh S.B., Thakur L., Anand J.P. et al. Effect of high altitude on human auditory brainstem responses // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – V.48, N2. – P. 230-234.
194. Subudhi A.W., Bourdillon N., Bucher J. al., Altitude Omics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent // *PLoS One.* – 2014. – V.9, N3. – 921-991.
195. Sugiura T., Yoshinaga N., Waku K. Rapid generation of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand in rat brain after decapitation // *Neurosci. Lett.* – 2001. – V.297, N3. – P. 175-178.
196. Sun S., Ning X., Zhai Y. et al. Egr-1 mediates chronic hypoxia-induced renal interstitial fibrosis via the PKC/ERK pathway // *Am. J. Nephrol.* – 2014. – V.39, N5. – P. 436-448.
197. Toth M., Faludi B., Kondakor I. Effects of CPAP-therapy on brain electrical activity in obstructive sleep apneic patients: a combined EEG study using LORETA and Omega complexity: reversible alterations of brain activity in OSAS // *Brain Topogr.* – 2012. – V.25, N4. – P. 450-60.
198. Urner M., Herrmann I.K., Booy C. et al. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells // *Clin. Exp. Immunol.* – 2012. – V.169, N2. – P. 119-28.

199. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – V.39, N1. – P. 44-84.
200. Verges S., Bachasson D., Wuyam B. Effect of acute hypoxia on respiratory muscle fatigue in healthy humans // *Resp. Res.* – 2010, N11. – P. 109-112.
201. Wang D., Yee B.J., Wong K.K. et al. Comparing the effect of hypercapnia and hypoxia on the electroencephalogram during wakefulness // *Clin. Neurophysiol.* – 2014, N14. – P. 222-223.
202. Wilber R.L. Current trends in altitude training // *Sports Med.* – 2001. – V.31, N4. – P. 249-65.
203. Wise-Faberowski L., Osorio-Lujan S. Acute and sustained isoflurane neuroprotection: the effect of culture age and duration of oxygen and glucose deprivation // *Brain Inj.* – 2013. – V.27, N4. – P. 444-453.
204. Wolf M. Physiological consequences of rapid or prolonged aircraft decompression: evaluation using a human respiratory model // *Aviat. Space Environ. Med.* – 2014. – V.85, N4. – P. 466-472.
205. Wolin M.S., Ahmad M., Gupte S. A. NADPH controversies and potential importance of cytosolic sensing mechanisms: basic concepts, current oxidant and redox signaling in vascular oxygen // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2005. – V.269. – P. 159-173.
206. Xiong W., Koenig M.A., Madhok J. et al. Evolution of somatosensory evoked potentials after cardiac arrest induced hypoxic-ischemic injury // *Resuscitation.* – 2010. – V.81, N7. – P. 893-897.
207. Yadav S.K., Kumar R., Macey P.M. et al. Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea // *Neurosci. Lett.* – 2013. – V. 555. – P. 159-164.
208. Yamaguchi K., Suzuki K. Response of intra-acinar pulmonary microvessels to hypoxia, hypercapnic acidosis and isocapnic acidosis // *Circ. Res.* – 1998. – V.82, N6. – P. 722-728.
209. Yamamoto S., Tanaka E., Higashi H. Mediation by intracellular calcium-dependent signals of hypoxic hyperpolarization in rat hippocampal CA1 neurons ex vivo // *J. Neurophysiol.* – 1997. – V.77. – P. 368-392.
210. Zhang D., She J., Zhang Z., Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization // *Biomed. Eng. Online.* – 2014. – V.11. – P. 13-23.
211. Zheng Y., Li X.K., Wang Y., Cai L. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators // *Hemoglobin.* – 2008. – V.32, N1-2. – P. 135-145.
212. Zhou Q., Bo C., Niu L. et al. Effects of Permissive Hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats // *Anesthesiol.* – 2010. – V.112. – P. 288-297.
213. Zhou Z.N., Wu Z.P., He L.Q. et al. Effects of interval hypoxic pretraining on response of blood oxygen transport capability to active hypobaric hypoxia in healthy subjects // *Hypoxia Med. J.* – 1997. – V.5, N3. – P. 11-12.

Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvar@mail.ru

Евсеева Ольга Андреевна – ординатор кафедры стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-008.331.1-053.9

НЕЗАВИСИМОЕ ПРИОБРЕТЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ХИНОЛОНАМ У КЛОНАЛЬНО-РОДСТВЕННЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ *SALMONELLA TYPHIMURIUM* ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРМУТАБЕЛЬНОСТИ© Козырева В.К.¹, Эйдельштейн М.В.¹, Козлов Р.С.¹, Тапальский Д.В.², Азизов И.С.³¹НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а²Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 246000, Гомель, ул. Ланге, 5³Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан, 100017, Караганда, ул. Гоголя, 40

Резюме: Целью исследования явилось изучение механизмов резистентности к хинолонам и биологических особенностей описанных изолятов *S. Typhimurium*. Штаммы идентифицировались, определялась устойчивость к антибактериальным препаратам, а также выявлялись связанные с ней мутации генов. У выделенных на территории России, Беларуси и Казахстана нозокомиальных штаммов *S. Typhimurium*, продуцирующих β-лактамазу расширенного спектра СТХ-М-5 и принадлежащих к одной генетической группе, нами была отмечена высокая частота устойчивости к хинолонам (43,1%). Резистентность во всех случаях была связана с наличием единичных точечных мутаций в QRDR области субъединицы А ДНК-гиразы (GyrA), однако, у разных штаммов были обнаружены различные аминокислотные замены в позициях 83 или 87 GyrA, что свидетельствует об их независимом приобретении. Высокая частота резистентности к хинолонам и разнообразие замен в QRDR объясняются повышенной частотой мутирования (гипермутабельностью), которая была выявлена у всех изолятов описанной клональной группы. Полученные данные о высокой частоте устойчивости к хинолонам и наличии гипермутабельности у изученных штаммов *S. Typhimurium* ставят под сомнение возможность эффективного использования ципрофлоксацина для терапии инфекций, вызванных данными штаммами.

Ключевые слова: *Salmonella Typhimurium*, нозокомиальные инфекции, антибиотико-резистентность, хинолоны, гипермутабельность

INDEPENDENT ACQUISITION OF QUINOLONE RESISTANCE IN CLONALLY RELATED NOSOCOMIAL STRAINS OF *SALMONELLA TYPHIMURIUM* DUE TO HYPERMUTABILITYKozyreva V.K.¹, Edelstein M.V.¹, Kozlov R.S.¹, Tapalski D.V.², Azizov I.S.³¹Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 46a²Gomel State Medical University, Republic Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5³Karaganda State Medical University, Republic Kazakhstan, 100017, Karaganda, Gogol St., 40

Summary: The aim of investigation - to study mechanisms of resistance to quinolones and biologic features of strains of *S. Typhimurium*. Every strain was identified, resistance to antibiotics was performed and mutant genes were detected. Here we report on a high incidence of quinolone resistance (43.1%) among nosocomial CTX-M-5 ESBL-producing *S. Typhimurium* isolates belonging to a single clonal group isolated in Russia, Belarus, and Kazakhstan. The resistance mechanism in all cases was a single point mutation in quinolone resistance-determining region (QRDR) of DNA-gyrase subunit A (GyrA), however the discovered amino acid substitutions at GyrA positions 83 or 87 were different. The high incidence of quinolone resistance and the apparent diversity of GyrA mutations are likely explained by increased mutation rate (hypermutable) observed in all isolates of the described clonal group. It was turned out there was a high frequency of resistance to quinolones and high level of mutability.

Key words: *Salmonella Typhimurium*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, quinolones, hypermutability.

Введение

В настоящее время приобретенная резистентность к антибиотикам, давно используемым в клинической практике, является широко распространенной среди штаммов сальмонелл, выделяемых у человека и животных. Для многих штаммов *Salmonella enterica* характерно наличие геномного островка SGI1 и плазмид резистентности, несущих гены устойчивости к большинству или ко всем перечисленным антибиотикам в виде интегронных кассет [1, 2]. Особую проблему представляет распространение у сальмонелл плазмидно-кодируемых детерминант резистентности к цефалоспорином III поколения: β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и цефалоспориноаз класса C (AmpC) [3, 4].

Несмотря на широкое клиническое использование фторхинолонов, резистентность к ним у сальмонелл встречается реже, чем к другим антибиотикам [5, 6]. Это позволяет рассматривать фторхинолоны как препараты выбора для лечения инвазивных сальмонеллезов у взрослых [7]. Тем не менее, тенденция роста устойчивости характерна и для данной группы препаратов, особенно среди штаммов *Salmonella Typhimurium*, вызывающих нозокомиальные инфекции [1, 8].

Распространение устойчивости к фторхинолонам у сальмонелл может быть связано как с горизонтальным переносом плазмидно-кодируемых детерминант резистентности между разными штаммами, так и, в случае классических мутаций хромосомных генов, с клональной экспансией штаммов [9]. Существует также возможность независимого приобретения одинаковых мутаций резистентности в QRDR *gyrA* неродственными штаммами вследствие положительного селективного давления, создаваемого при широком применении хинолонов в медицине и ветеринарии [10].

В настоящей работе нами были изучены механизмы резистентности к хинолонам и биологические особенности описанных изолятов *S. Typhimurium*, способствующие приобретению данного типа устойчивости.

Методика

Клинические штаммы *Salmonella Typhimurium*. Всего исследовано 88 цефотаксим-резистентных изолятов *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар *Typhimurium*, выделенных у госпитализированных пациентов в 15 населенных пунктах 10 регионов России, Беларуси и Казахстана в 1996-2009 гг. Все изоляты были неповторяющимися (по одному от каждого пациента), пятнадцать из них были выделены у детей в возрасте до 3 лет. Первичная видовая и серологическая идентификация проводилась в локальных микробиологических лабораториях в соответствии с принятыми стандартами. Повторно все штаммы были идентифицированы в НИИ антимикробной химиотерапии, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ с помощью биохимических идентификационных систем API20E (bioMérieux, Франция) и наборов сывороток к O- и H-антигенам *Salmonella* (BioRad, Франция).

Определение чувствительности к антибиотикам. Значения минимальной подавляющей концентрации налидиксовой кислоты и ципрофлоксацина были определены с помощью метода последовательных разведений в агаре Мюллера-Хинтон. Для контроля качества определения чувствительности были использованы штаммы *E. coli* ATCC®25922 и *E. coli* ATCC®35218. Интерпретация результатов определения чувствительности к ципрофлоксацину проводилась с использованием критериев Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) 2012 г [13]. Для оценки чувствительности к налидиксовой кислоте использовались критерии Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) 2011 г. [12].

Определение мутаций в QRDR области гена gyrA. Для предварительного выявления мутаций в QRDR области гена *gyrA* был использован новый метод ПЦР в режиме реального времени с последующим анализом кривых плавления флуоресцентного зонда. Короткий фрагмент гена *gyrA*, включающий QRDR область, амплифицировали с помощью пары праймеров (табл. 1) из которых обратный праймер (Sty_gyrA_Rpm) содержал внутренний гаситель флуоресценции и использовался в большей концентрации (0,8 мкМ), чем прямой праймер (Sty_gyrA_Fpm; 0,2 мкМ), с целью обеспечения более эффективной амплификации одной из цепей ДНК, комплементарной зонду (асимметричной ПЦР). В реакции был также использован 3'-флуоресцентно-меченый зонд (Sty_gyrA_Pb) в концентрации 0,2 мкМ, нуклеотидная последовательность которого была полностью комплементарна участку QRDR дикого типа (WT), соответствующему аминокислотным остаткам 82-88 *GyrA* (*S. Typhimurium* GenBank Acc. No. U21957). Расчет температур плавления (T_m) дуплексов зонда с WT и мутированными последовательностями целевого гена был произведен с помощью программного обеспечения MeltCalc (E. Schütz & N. von

Ahsen, 1999). В состав ПЦР смесей общим объемом 25 мкл входили: 2,5 ед. TaqF ДНК-полимеразы с коммерческим буфером (Интерлабсервис, Россия), 2 mM MgSO₄ и 3 мкл бактериальной ДНК, выделенной с помощью наборов InstaGene Matrix (Bio-Rad, США). Амплификацию проводили с помощью системы RotorGene 2000 (Corbett Research, Австралия) согласно следующему протоколу: начальная денатурация 95°C – 15 мин., затем 45 циклов: 95°C – 15 с и 55°C – 20 с, финальная инкубация 37°C – 3 мин. После завершения амплификации проводили анализ температуры плавления зонда путем регистрации его флуоресценции при увеличении температуры на 1°C каждые 10 с в диапазоне от 37°C до 75°C. О наличии мутаций в QRDR области судили по снижению T_m зонда по сравнению с WT контролем.

Для всех изолятов характер выявленных мутаций в QRDR *gyrA* был установлен путем амплификации и прямого секвенирования внутреннего фрагмента гена *gyrA* с помощью праймеров STGYRA1 и STGYRA12-GT (табл. 1), как описано ранее [14]. Секвенирование проводили с использованием наборов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США).

Таблица 1. Использованные олигонуклеотиды

№	Наименование	Последовательность (5'-3')	Назначение	Литературный источник
1	Sty_gyrA_Fpm	AAATACCATCCCCACGGC	Первичный скрининг мутаций в QRDR <i>GyrA</i>	данная работа
4	Sty_gyrA_Rpm	TGCGCCATACGAACGA(T-RTQ1)G		
3	Sty_gyrA_Pb	CGATTCGCGAGTGTATGACA-FAM		
4	STGYRA1	TGTCCGAGATGGCCTGAAGC	ПЦР и секвенирование QRDR <i>GyrA</i>	[14]
5	STGYRA12-GT	CGTTGATGACTTCCGTCAGGT		

Тест на мутабельность

Фенотип гипермутабельности клинических изолятов *S. Typhimurium* определяли с помощью скринирующего теста с диском налидиксовой кислоты (30 мкг) согласно методике предложенной Galán и соавт. [15], для чего суспензии тестируемых микроорганизмов в физиологическом растворе плотностью 2 по McFarland наносили с помощью тампонов на поверхность агара Мюллера-Хинтон и через 24 часа инкубирования при 35°C оценивали наличие отдельных колоний мутантов внутри зоны подавления роста налидиксовой кислоты. Частоту возникновения спонтанных мутантов, резистентных к налидиксовой кислоте, у исходно чувствительных изолятов определяли с помощью стандартного метода: суточные культуры микроорганизмов в разведении от 10⁻¹ до 10⁻¹² засеивали на агар с налидиксовой кислотой (32 мг/л) и без антибиотика; частоту спонтанных мутантов рассчитывали как соотношение количества колоний, выросших на чашках с налидиксовой кислотой, к количеству колоний, выросших на чашках без антибиотика. В качестве положительного и отрицательного контрольных штаммов использовали, соответственно, мутатор *E. coli* GM2995 (*mutD5*) и *E. coli* ATCC®25922.

Типирование изолятов с помощью мультилокусного анализа tandemных повторов (MLVA)

MLVA-типирование проводили по пяти VNTR локусам (STTR3, STTR5, STTR6, STTR9, STTR10). Кластерный анализ MLVA-профилей выполнен с использованием программного пакета BioNumerics Software v.6.1 (Applied Maths, Бельгия) с применением алгоритма минимального остоного дерева (minimum spanning tree, MST) для категориальных значений VNTR локусов.

Результаты исследования

Чувствительность к хинолонам

Согласно представленным ранее данным [11], все исследованные изоляты *S. Typhimurium* (n=88) проявляли нечувствительность ко всем цефалоспорином в сочетании с резистентностью как минимум к одному не-β-лактамному антибиотику. В соответствии с критериями CLSI устойчивость к налидиксовой кислоте была выявлена у 38 (43,1%) изолятов. Значения МПК ципрофлоксацина для чувствительных к налидиксовой кислоте изолятов не превышали 0,06 мг/л, тогда как для резистентных – варьировали в диапазоне от 0,06 мг/л (у одного штамма) до 0,5 мг/л.

Несмотря на то, что указанные значения МПК цiproфлоксацина были ниже пограничных значений CLSI (>1 мг/л) и EUCAST ($>0,5$ мг/л) для нечувствительных штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, 37 (42%) изолятов были отнесены к категории нечувствительных к фторхинолонам на основании рекомендаций EUCAST, предписывающих использование более строгих критериев (МПК цiproфлоксацина $>0,06$ мг/л) для предсказания возможной терапевтической неэффективности любых фторхинолонов в отношении инфекций, вызванных *Salmonella* spp. [13, 16].

Молекулярная характеристика детерминант резистентности

С помощью метода ПЦР в режиме реального времени у всех устойчивых к налидиксовой кислоте изолятов были выявлены мутации в QRDR *gyrA*. У 30 изолятов (34,1%) значения T_m зонда были характерны для замен в аминокислотной позиции 87, а у 8 (9,1%) – в позиции 83 (рис. 1).

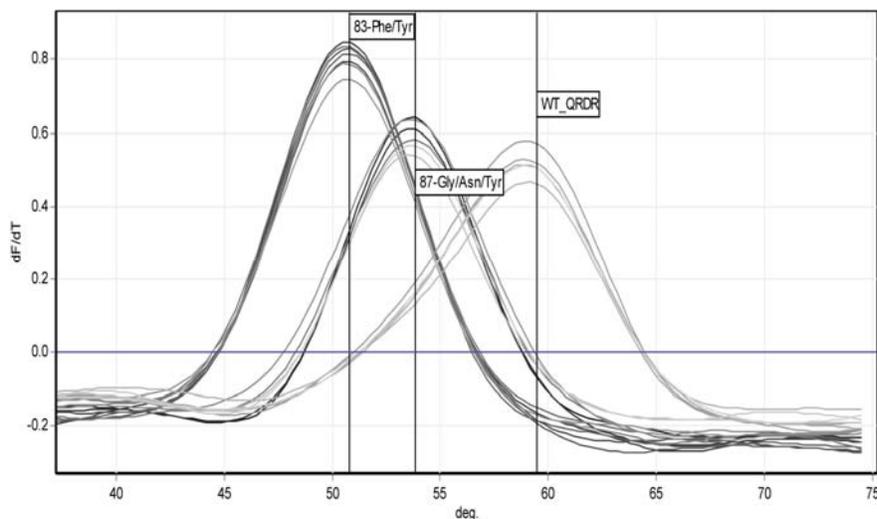


Рис. 1. Пример детекции мутаций в QRDR *gyrA* с помощью ПЦР в режиме реального времени и анализа кривых плавления зонда

Секвенирование показало, что выявленные точечные мутации соответствуют различным аминокислотным заменам: Asn-87, Gly-87, Tyr-87 и Phe-83 (рис. 2, табл. 2).

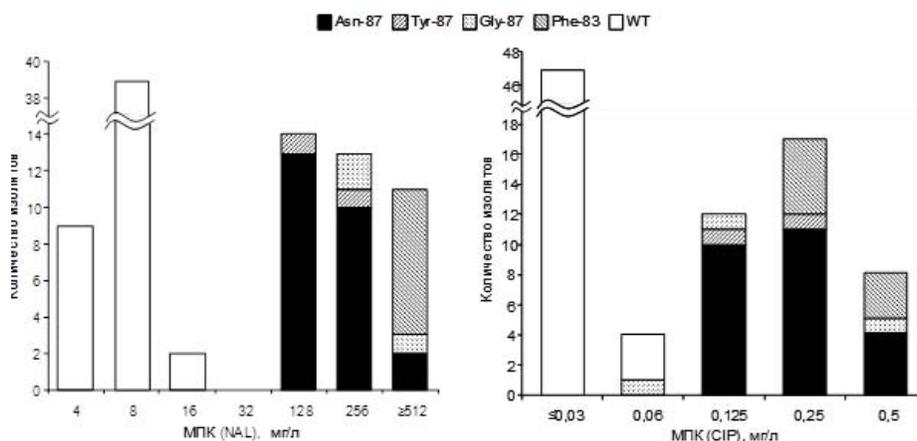


Рис. 2. Распределение исследованных изолятов *S. Typhimurium* по МПК налидиксовой кислоты (NAL) и цiproфлоксацина (CIP) в зависимости от характера мутаций в QRDR *GyrA*

Во всех случаях точечные мутации в QRDR *GyrA* были единичными. Данные представленные на рисунке и в таблице показывают соответствие между характером выявленных мутаций и значениями МПК хинолонов.

Таблица 2. Распределение исследованных изолятов *S. Typhimurium* по МПК налидиксовой кислоты (NAL) и ципрофлоксацина (CIP) в зависимости от характера мутаций в QRDR *GyrA*

Мутация	Количество изолятов (%)	Диапазон МПК, мг/л	
		NAL	CIP
Нет (WT)	50 (56,8%)	4 - 16	≤0,03 - 0,06
Asn-87	25 (28,4)	128 - ≥512	0,125 - 0,5
Gly-87	3 (3,4%)	256 - ≥512	0,06 - 0,5
Tyr-87	2 (2,3%)	128 - 256	0,125 - 0,25
Phe-83	8 (9,1%)	≥512	0,25 - 0,5

Тест на мутабельность

При постановке скринирующего теста с диском налидиксовой кислоты у всех хинолон-чувствительных штаммов *S. Typhimurium*, также как и у контрольного штамма-мутатора *E. coli* GM2995 (*mutD5*), наблюдался рост многочисленных мутантных колоний внутри зоны подавления роста. Подобного роста у нормомутабельного контрольного штамма *E. coli* ATCC®25922 отмечено не было (рис. 3).

Частота мутаций у исследованных изолятов превышала таковую у обычных штаммов *S. Typhimurium* на 4 порядка и составила приблизительно 1×10^5 . Следовательно, все штаммы изучаемой группы были расценены как сильные мутаторы.

Следует также отметить, что у произвольно выбранных мутантов, полученных *in vitro*, методом секвенирования было установлено наличие мутаций в QRDR *gyrA*, идентичных выявленным у хинолон-резистентных клинических изолятов.

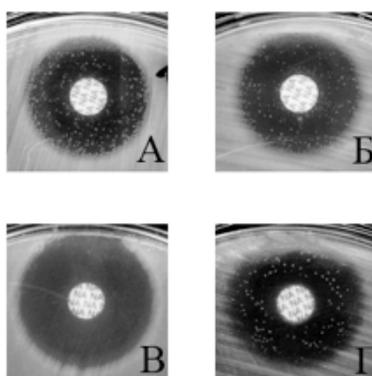


Рис. 3. Примеры выявления фенотипа гипермутабельности с помощью быстрого теста с диском налидиксовой кислоты.

А, Б – Клинические изоляты *S. Typhimurium*; В – отрицательный контроль *E. coli* ATCC®25922; Г – положительный контроль *E. coli* GM2995. Стрелкой отмечены мутантные колонии внутри зон подавления роста

Обсуждение результатов исследования

Известно, что наличие у штаммов *Salmonella* единичных мутации в QRDR *GyrA* является причиной устойчивости низкого уровня к ципрофлоксацину и, кроме того, увеличивает риск селекции дополнительных (кооперативных) мутаций и формирования резистентности высокого уровня [17]. Согласно современным рекомендациям Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) определение чувствительности сальмонелл к налидиксовой кислоте является обязательным для выявления резистентности низкого уровня к фторхинолонам и предсказания их возможной клинической неэффективности при терапии инвазивного сальмонеллеза. Вместе с тем, Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) рекомендует непосредственное тестирование сальмонелл к ципрофлоксацину и использование низкой пограничной концентраций для оценки чувствительности к данному препарату (МПК≤0,06 мг/л). Критерии EUCAST для налидиксовой кислоты в настоящее время отсутствуют.

У исследованных нами изолятов *S. Typhimurium* резистентность к хинолонам во всех случаях была вызвана мутациями *gyrA*, при этом, у чувствительных к налидиксовой кислоте изолятов соответствующие мутации не были обнаружены. Таким образом, фенотип чувствительности к налидиксовой кислоте строго коррелировал с генотипом *gyrA*. Большинство штаммов с характерными мутациями в QRDR *GyrA* также проявляли устойчивость низкого уровня к ципрофлоксацину, однако один изолят (SE079/Ка-5120) с заменой Gly-87, формально сохранял чувствительность к ципрофлоксацину (МПК 0,06 мг/л). Данное наблюдение свидетельствует, на наш взгляд, о том, что налидиксовая кислота является более чувствительным маркером для выявления хромосомно-опосредованной резистентности к хинолонам.

Выявленные в ходе данного исследования мутации в 83 и 87 позиции *GyrA* являются типичными для хинолон-резистентных клинических штаммов и встречаются у различных видов семейства *Enterobacteriaceae* [18]. Эффект данных мутаций, в частности, наиболее часто встречавшихся у исследованных нами изолятов замен Asn-87 (28,4%) и Phe-83 (9,1%), хорошо изучен для штаммов сальмонелл [19]. Последняя из перечисленных мутаций была предсказуемо связана с более высокими значениями МПК как налидиксовой кислоты, так и ципрофлоксацина.

Принадлежность всех исследованных нозокомиальных изолятов *S. Typhimurium*, выделенных на территории трех государств, к одной генетической группе и общность выявленных у них механизмов резистентности к цефалоспорином (продукции БЛРС СТХ-М-5) были продемонстрированы нами ранее [11]. В этой связи, факт обнаружения различных мутаций в *gyrA* среди клонально родственных изолятов, является, с нашей точки зрения, наиболее интересным и важным, хотя и неожиданным. Данные кластерного анализа штаммов, выполненного по результатам MLVA-типирования (рис. 4), свидетельствуют о том, что распространение резистентности к хинолонам в изучаемой генетической линии *S. Typhimurium* лишь отчасти носит клональный характер и в значительной мере связано с независимым приобретением мутаций в *gyrA* исходно чувствительным штаммом.

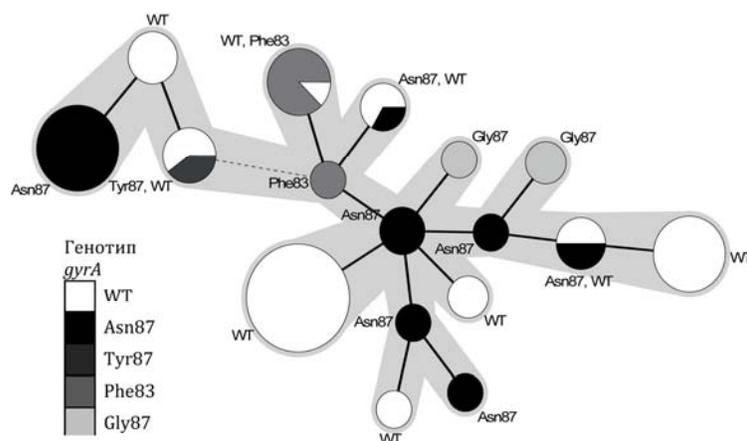


Рис. 4. Кластеризация MLVA-профилей на основании алгоритма минимального остовного дерева. Каждому MLVA-типу соответствует круг, размер которого отражает количество изолятов, имеющих соответствующий MLVA-профиль. Длина и тип соединительных отрезков отражает генетическое расстояние (число отличающихся VNTR локусов) между двумя ближайшими типами: короткая непрерывная линия соединяет два MLVA-типа, отличающихся друг от друга единственным VNTR локусом, длинная пунктирная линия соединяет двухлокусные варианты. MLVA-типы, отличающиеся не более чем на 2 локуса, объединены в одну клональную группу (выделена серым фоновым цветом). Заливка круга отражает доли изолятов с разными мутациями QRDR *gyrA*, принадлежащих данному MLVA-типу

У исследованных нами изолятов частота спонтанных мутаций устойчивости к налидиксовой кислоте составила приблизительно 1×10^{-5} , что позволило считать их гипермутабельными. Увеличение частоты мутаций на 4 порядка наблюдалось у всех исходно чувствительных к налидиксовой кислоте изолятов, относящихся к разным MLVA-субтипам внутри одной клональной группы. Таким образом, гипермутабельность является важной характеристикой всех

штаммов описанной генетической линии *S. Typhimurium*, способствующей их адаптации в нозокомиальной среде.

Вывод

Полученные нами данные о высокой частоте устойчивости к хинолонам и наличию гипермутабельности у изученных штаммов *S. Typhimurium* ставят под сомнение возможность эффективного использования ципрофлоксацина для терапии инфекций, вызванных данными штаммами, даже в случае выявления *in vitro* чувствительности у отдельных изолятов. В случае штаммов, обладающих единичными мутациями в QRDR *gyrA*, применение фторхинолонов может быть сопряжено с риском аккумуляции дополнительных мутаций и формирования резистентности высокого уровня. Сочетание механизмов устойчивости к хинолонам и цефалоспорином крайне затрудняет выбор антибиотиков, эффективных в отношении описанных штаммов *S. Typhimurium*.

Литература

1. Yu F., Chen Q., Yu X. et al. High prevalence of extended-spectrum beta lactamases among *Salmonella enterica* Typhimurium isolates from pediatric patients with diarrhea in China // PLoS One. – 2011. – V.3, N6. – E. 16801.
2. Dionisi A.M., Graziani C., Lucarelli C. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and Monophasic variant (S. 4,[5],12:i:-) isolated from human infections in Italy // Foodborne Pathog. Dis. – 2009. V.6, N6. – P.711-717.
3. Rodriguez I., Barownick W., Helmuth R. et al. Extended-spectrum {beta}-lactamases and AmpC {beta}-lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003-07 // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – N64(2). – P. 301-309.
4. Dierikx C., van Essen-Zandbergen A., Veldman K. et al. Increased detection of extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from poultry // Vet. Microbiol. – 2010. – N145(3-4). – P. 273-278.
5. Bouchrif B., Paglietti B., Murgia M., et al. Prevalence and antibiotic-resistance of *Salmonella* isolated from food in Morocco // J. Infect. Dev. Ctries. – 2009. – N3(1). – P. 35-40.
6. Herikstad H., Hayes P., Mokhtar M. et al. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States // Emerg. Infect. Dis. – 1997. – N3. – P. 371-372.
7. Arlet G., Barrett T.J., Butaye P. et al. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology // Microbes Infect. – 2006. – V.7, N8. – P. 1945-1954.
8. Keddy K.H., Dwarika S., Crowther P., et al. Genotypic and demographic characterization of invasive isolates of *Salmonella Typhimurium* in HIV co-infected patients in South Africa. // J. Infect. Dev. Ctries. – 2009. – V.8, N3. – P. 585-592.
9. Gunell M., Webber M.A., Kotilainen P. et al. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2009. – N53(9). – P. 3832-3836.
10. Randall L.P., Eaves D.J., Cooles S.W. et al. Fluoroquinolone treatment of experimental *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 infections in chickens selects for both *gyrA* mutations and changes in efflux pump gene expression. // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – N56(2). – P. 297-306.
11. Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В., Азизов И.С., Романов А.В., Козлов П.С. Клональное распространение СТХ-М-5-продуцирующих нозокомиальных штаммов *Salmonella Typhimurium* в России, Беларуси и Казахстане. // КМАХ. – 2012. – N14(1). – С. 38-50.
12. CLSI Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21st informational supplement, 2011. – N31. – P. 165.
13. EUCAST Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 2.0. – 2012. – P. 1-73.
14. Nakaya H., Yasuhara A., Yoshimura K., Oshihoi Y., Izumiya H., Watanabe H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica typhimurium* with mutations in both *gyrA* and *parC* // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – N9(2). – P.255-257.
15. Galan J.C., Tato M., Baquero M.R., Turrientes C., Baquero F., Martinez J.L. Fosfomycin and rifampin disk diffusion tests for detection of *Escherichia coli* mutator strains // J. Clin. Microbiol. – 2004. – N42(9). – P. 4310-4312.
16. Leclercq R., Canton R., Brown D.F., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. // Clin Microbiol Infect. – 2011. – N22. – P. 4310-4312.

17. Velge P., Cloeckaert A., Barrow P. Emergence of Salmonella epidemics: the problems related to Salmonella enterica serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes // Vet. Res. – 2005. – N36(3). – P. 267-288.
18. Weigel L.M., Steward C.D., Tenover F.C. gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of Enterobacteriaceae // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1998. – N42(10). – P. 2661-2667.
19. Turner A.K., Nair S., Wain J. The acquisition of full fluoroquinolone resistance in Salmonella Typhi by accumulation of point mutations in the topoisomerase targets. // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – N58(4). – P. 733-740.

Информация об авторах

Козырева Варвара Константиновна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Varvara.Kozyreva@antibiotic.ru

Эйдельштейн Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, руководитель НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Mikhail.Edelstein@antibiotic.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Тапальский Дмитрий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета. E-mail: Tapalskiy@yandex.by

Азизов Илья Сулейманович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории коллективного пользования Карагандинского государственного медицинского университета. E-mail: Azizov@kgmu.kz

ОБЗОРЫ

УДК [616.33+616.342]-002.2:616.98:616.33-006.6-02

ХРОНИЧЕСКИЙ *HELICOBACTER PYLORI* АССОЦИИРОВАННЫЙ ГАСТРИТ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

© Тарасенко Л.А.¹, Шиманец С.В.¹, Дударев В.С.¹, Зеленкевич А.С.¹, Переверзев В.А.²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, 223040, Минский район, Лесной

²Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83

Резюме: Хронический гастрит – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением в слизистой желудка и различной степенью повреждения эпителиальной выстилки органа. Диагноз хронического гастрита может быть поставлен только на основании гистологического заключения. На основании гистопатологической картины хронического гастрита можно не только сделать вывод о возможной причине, но и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность, локализация участков воспаления и атрофии, а также выраженность этих явлений в значительной степени связана с развитием рака желудка.

При длительно существующей инфекции *Helicobacter pylori* развивается атрофия, под которой понимают исчезновение желез слизистой, характерной для данной локализации. Атрофия может проявляться замещением нативных желез соединительной тканью или железами другого типа, так, как это происходит при кишечной метаплазии или замещении фундальных желез на пилорические. В обзоре рассмотрены современные подходы к диагностике хронического *Helicobacter pylori* ассоциированного гастрита и связи данного заболевания с развитием рака желудка. Приведены наиболее часто используемые классификации хронического гастрита. Обсуждается необходимость соблюдения расширенных протоколов биопсии для адекватной оценки состояния слизистой оболочки. Представлены схемы для выделения групп риска среди пациентов, страдающих хроническим гастритом, и различные взгляды на необходимость проведения и сроки выполнения контрольных гастроскопий, а также вопросы скрининга.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, *Helicobacter pylori*

CHRONIC *HELICOBACTER PYLORI* GASTRITIS AND ITS' ROLE IN GASTRIC CANCER DEVELOPMENT

Tarasenka L.A.¹, Shymanets S.V.¹, Dudarev V.S.¹, Zelenkevich A.S.¹, Pereverzev V.A.²

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Republic of Belarus, 223040, Lesnoj, Minsk District

²Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerjinsky Av., 83

Summary: Chronic gastritis (CG) is a condition which is characterized by chronic inflammation of mucosa and various degree of epithelial damage. Diagnosis of CG must be confirmed by morphologic examination. Histology assists in defining the etiology and in establishing prognosis of the future course of the disease. Epidemiologic data suggest that gastric cancer development depends upon distribution and intensity of inflammation and atrophy throughout the organ.

Long standing *Helicobacter pylori* infection leads to atrophy, which is characterized by the disappearance of mucosal glands and substitution of native glands with connective tissue or with “inappropriate” type of glands, like in metaplasia or replacement of fundal glands for pyloric. The article covers modern approaches and techniques of chronic *Helicobacter pylori* – associated gastritis diagnosis and its connection to the development of gastric cancer. The most widely used classifications of chronic gastritis are given. Extended biopsy protocols for appropriate assessment of mucosa are discussed. The material provides identification of risk groups among patients suffering from a chronic gastritis and also various points of view at the topic of gastroscopy control necessity and schedule, as well as particular issues of screening.

Key words: chronic gastritis, gastric cancer, *Helicobacter pylori*

Введение

Хронический гастрит (ХГ) – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением в слизистой желудка и различной степенью повреждения эпителиальной выстилки органа. Диагноз ХГ может быть поставлен только на основании гистологического заключения, клинически или эндоскопически гастрит может быть только заподозрен. В клинической практике используется несколько классификаций ХГ:

1. По этиологическому принципу:
 - а) связанный с инфекцией *Helicobacter pylori*;
 - б) гастрит, развившийся в результате желчного рефлюкса;
 - в) ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
 - г) аутоиммунный или аллергический.
2. По наличию и распространенности атрофии и воспаления:
 - а) неатрофический
 - неатрофический антральный гастрит;
 - неатрофический пангастрит;
 - б) атрофический
 - атрофический гастрит, ограниченный антральным отделом;
 - атрофический гастрит, ограниченный телом желудка;
 - мультифокальный атрофический гастрит;
 - атрофический пангастрит.

Неатрофический антральный гастрит характеризуется отсутствием атрофии, умеренным или выраженным воспалением слизистой антрального отдела, также может присутствовать незначительное воспаление в теле желудка, секреция соляной кислоты в норме или повышена. Такое состояние наиболее часто обусловлено инфекцией *H. pylori* и не сопровождается какими-либо клиническими симптомами.

Неатрофический пангастрит – состояние, для которого характерно равномерное воспаление во всех отделах желудка. Чаще встречается в странах с большой распространенностью *H. pylori* и считается фоном для развития атрофического пангастрита [2].

Атрофический гастрит возникает в результате длительно существующего воспаления, повреждения и исчезновения желез с последующим их замещением соединительной тканью или железами другого типа, нехарактерными для данной локализации. Оценить состояние всей слизистой гистологически на сегодняшний день не представляется возможным, даже в случае применения протоколов, предполагающих взятие большого количества биоптатов; неизбежны ошибки в оценке, т.к. атрофия может быть очаговой; в то же время доказано, что при соблюдении протокола OLGA, когда биопсия берется из 5 точек, можно получить достаточно полное представление о распространении атрофических изменений.

Атрофический гастрит, ограниченный антральным отделом характеризуется очаговой атрофией (с метаплазией или без) муцин-продуцирующей слизистой, в том числе и в области угла желудка. Атрофическим изменениям может сопутствовать выраженное воспаление. В биоптатах из тела желудка может выявляться нормальная или минимально воспаленная слизистая. Такой вариант гастрита чаще всего связан с инфекцией *H. pylori*.

Атрофический гастрит ограниченный телом желудка. Атрофические изменения только в дистальной части желудка без таковых в антральном отделе практически всегда свидетельствуют об аутоиммунном гастрите, который также является фактором риска развития рака [17]. Иногда аутоиммунный гастрит в теле существует вместе с атрофическим гастритом антрального отдела, вызванным хеликобактерной инфекцией. В таких случаях патогенетически разные состояния объединяются топографически, что также приводит к повышению риска заболевания раком.

Мультифокальный атрофический гастрит характеризуется фокусами атрофии с метаплазией или без нее как в антральном отделе, так и в теле желудка. Это состояние часто сопровождается выраженным воспалением; секреция соляной кислоты может быть понижена, что свидетельствует о более продвинутой стадии заболевания, чем у пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела. У пациентов с мультифокальным атрофическим гастритом повышен риск развития язвы желудка, дисплазии и рака кишечника типа [18]. Остается нерешенным вопрос: является ли такой гастрит проявлением прогрессирования антрального атрофического гастрита или это разные состояния, не переходящие друг в друга.

Атрофический пангастрит характеризуется равномерным распределением атрофии во всех отделах. Вероятнее всего такой вариант заболевания представляет собой результат

прогрессирования мультифокального атрофического гастрита и несет наибольшую опасность развития неопластического процесса. В соответствии с теорией опухолевого поля, очаги атрофии – это зоны, наиболее подверженные фенотипическим и генотипическим изменениям, ведущим к развитию рака. Эта теория объясняет линейное развитие аденокарциномы: от атрофии через метаплазию и дисплазию, т.н. последовательность Correa [9].

Наиболее частой причиной развития хронического гастрита считается *H. Pylori*. Распространенность этой бактерии значительно варьирует от 8% в странах Северной Америки до 90% в странах Африки и Сибири [11] и зависит от санитарных условий проживания.

Инфицирование хеликобактером приводит к инфильтрации слизистой нейтрофилами и лимфоцитами. Первые обеспечивают гуморальный ответ и выработку оксирадикалов, лимфоциты же представляют клеточный иммунитет с выделением интерлейкинов и интерферонов. У *H. pylori* эволюционно сформировались механизмы противостояния иммунной реакции, такие как выделение гидрогеназ и каталаз в ответ на оксидантный стресс, поэтому проникновение бактерий в желудочно-кишечный тракт, как правило, заканчивается колонизацией слизистой. Выраженность воспалительной инфильтрации отражает активность гастрита и его тенденцию к хронизации (табл. 1).

Таблица 1. Распределение по степени воспаления в зависимости от выраженности и распространенности моноцитарной и гранулоцитарной инфильтрации [17]

		Тело			
		Нет воспаления (G0)	Минимальное воспаление (G1)	Умеренное воспаление (G2)	Выраженное воспаление (G3)
Антральный отдел	нет воспаления (G0)	GRADE 0	GRADE I	GRADE II	GRADE II
	минимальное воспаление (G1)	GRADE I	GRADE II	GRADE II	GRADE III
	умеренное воспаление (G2)	GRADE II	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
	выраженное воспаление (G3)	GRADE II	GRADE III	GRADE IV	GRADE IV

В зависимости от выраженности и распространенности инфильтрации (лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами) собственной пластинки слизистой оболочки можно выделить следующие степени воспаления: отсутствие (0), минимальное (1), умеренное (2), выраженное (3). Окончательно степень определяется комбинацией характеристик тела и антрального отдела.

С момента открытия *H. pylori* в 1982 г. ведутся поиски факторов вирулентности, влияющих на агрессивность определенных штаммов. Считается, что вариации цитотоксин-ассоциированного гена (*cagA*) связаны с выраженным воспалительным ответом и увеличивают риск перерождения хронического гастрита в рак [8, 15]. Помимо *cagA* известно еще около 10 генов, влияющих на вирулентность бактерии, но на сегодняшний день не обнаружено биомаркеров для достоверного определения прогноза в отношении рака при хеликобактерной инфекции.

Для выявления инфекции существует несколько методов, самый точный из которых – это обнаружение бактерий в биоптатах; однако необходимость выполнения инвазивной процедуры с применением специальной аппаратуры и высокая стоимость вынуждают искать другие методы диагностики *Helicobacter*. На сегодняшний день применяют дыхательный уреазный тест, серологическое исследование кала и крови на наличие антигенов. Чувствительность и специфичность дыхательного теста по данным литературы превышает 90% [10]. В то же время возможны ложноположительные результаты из-за присутствия бактерий, не относящихся к *H. pylori*, и ложноотрицательные результаты, которые могут встречаться при применении ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, а также в случае присутствия метаболитически

неактивной кокковой формы хеликобактер [16]. Серологический метод не позволяет различать перенесенную и ныне существующую инфекцию.

На основании гистопатологической картины ХГ можно не только сделать вывод о возможной причине, но, что более важно, прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность, локализация участков воспаления и атрофии, а также выраженность этих явлений в значительной степени связана с развитием рака желудка [13]. Согласно Kimura [3, 14] визуально можно достоверно определить распространение атрофии и кишечной метаплазии в желудке. Серологическим методом пользуются для определения уровня гастрина и антител к хеликобактер, что коррелирует с выраженностью атрофии, однако не дает информации о топографическом распределении патологических очагов.

При длительно существующей инфекции *H. pylori* развивается атрофия слизистой. Согласно определению, утвержденному еще в 2000 г. группой экспертов (Atrophy Club), под атрофией понимают исчезновение желез слизистой, характерной для данной локализации. Атрофия может проявляться в замещении нативных желез соединительной тканью или железами другого типа так, как это происходит при кишечной метаплазии или замещении фундальных желез на пилорические, т.н. антрализация слизистой. Чаще присутствуют оба варианта атрофии. Иногда из-за выраженной инфильтрации при остром воспалении невозможно достоверно рассмотреть гистологическую структуру и с уверенностью сказать, исчезли железы или скрыты за большим количеством лимфоцитов и других клеток воспаления. В таких случаях возможно временное заключение «неопределенно в отношении атрофии» (рис.). Эта категория заимствована из классификации интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) и не отражает какого-либо морфологического диагноза, а лишь указывает на невозможность охарактеризовать наличие или отсутствие атрофии в данный момент.

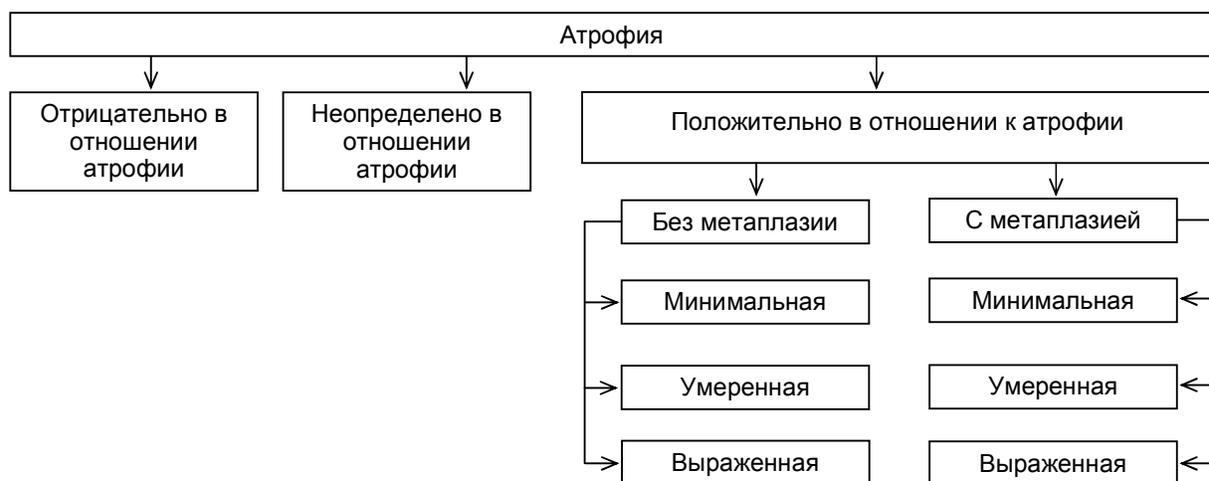


Рис. Классификация атрофии предложенная в 2000 г. Atrophy club.

За последнее десятилетие были разработаны различные схемы для оценки степени и распространенности атрофии (OLGA, OGLIM). Основная цель всех подобных протоколов определить прогноз для конкретного пациента и его место в цепочке событий естественного течения заболевания, где вначале возникает воспаление слизистой (в основном ограниченное антральным отделом), а заканчивается распространенной атрофией, ассоциированной с высоким риском развития рака.

В хорошо спланированных исследованиях по стадированию предраковых изменений в желудке говорится о необходимости взятия 4-8 биоптатов для морфологического исследования [7, 12, 19].

На сегодняшний день общепринятым является Сиднейский протокол, который предусматривает взятие биопсии из пяти точек; этого вполне достаточно для выявления *H. pylori*, однако о распространении атрофии можно говорить лишь приблизительно. В литературе встречаются исследования [6], согласно которым предложенный метод достоверен только для выявления

распространенной атрофии в теле, но недостаточно чувствителен для очаговой атрофии. Некоторые авторы рекомендуют взятие двенадцати неприцельных биопсий у пациентов без факторов риска рака желудка [19], меньшее количество требуется в популяциях с высоким риском [4, 20]. Тем не менее, даже при использовании расширенных протоколов возможны ошибки, и очаговые изменения слизистой могут быть пропущены [5].

Сиднейский протокол предполагает унификацию описания морфологической картины слизистой, а система OLGA (operative link for gastritis assessment) позволяет выделить группы риска (0-IV) развития рака желудка (табл. 2).

Таблица 2. Распределение по стадии в зависимости от распространенности и выраженности атрофии

		Тело			
		Нет атрофии (G0)	Минимальная атрофия (G1)	Умеренная атрофия (G2)	Выраженная атрофия (G3)
Антральный отдел	нет атрофии (G0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	минимальная атрофия (G1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	умеренная атрофия (G2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	выраженная атрофия (G3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Стадия гастрита определяется исходя из следующих параметров:

- 1) выраженности атрофии, что определяется гистологически;
- 2) топографического распределения участков атрофии.

Минимальной (G1) считается атрофия, когда в гистологических препаратах количество нативных желез уменьшено на $\leq 30\%$, умеренной (G2) – на 31-60%, выраженной (G3) $>60\%$.

Использование в клинической практике подобных протоколов может казаться громоздким и трудоемким, но такой подход наиболее приемлем в определении тактики лечения и наблюдения конкретного пациента. При выявлении этиологического фактора требуется его устранение. Эрадикация хеликобактер обязательна во всех случаях, в т.ч. у пациентов, прооперированных по поводу онкологических и неонкологических заболеваний. В отношении эндоскопического наблюдения и частоты исследований общепринятой тактики не существует. Согласно рекомендациям (MAPS) европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии пациентам с распространенной атрофией/метаплазией рекомендовано эндоскопическое наблюдение каждые 3 года после установления диагноза, хотя уровень доказательности для такого интервала 4, а степень рекомендаций D. Пациентам с незначительной или умеренной атрофией/метаплазией наблюдение не требуется (уровень доказательности 4, степень рекомендаций D).

В отдельных странах внедрены скрининговые программы, так в Южной Корее эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана всем пациентам старше 40 лет один раз в два года, такой интервал был выбран эмпирически, при этом не учитывается стратификация рисков. Однако исследования последних лет показали, что время от появления раннего рака, который можно выявить и удалить эндоскопически, до возникновения симптомов в среднем составляет 2,37 года [1]. Такие данные свидетельствуют о целесообразности подобной тактики, но с другой стороны экономическая обоснованность этого подхода еще не оценена.

В Японии, где самая высокая заболеваемость раком желудка, но и самые выдающиеся успехи в диагностике и лечении этого заболевания, в качестве метода для скрининга используется рентгенография, которая проводится в группе лиц старше 40 лет. При составлении руководств учитывали, что во многих исследованиях (проведенных в Японии) указывается на возможность

уменьшения смертности от рака желудка на 40-60% при использовании подобного подхода и увеличения пятилетней выживаемости с 46-56% до 74-80% [13].

В то же время Европейская ассоциация по противораковой борьбе в третьем издании своих рекомендаций утверждает, что им не удалось обнаружить убедительных доказательств использования какого-либо метода (рентгеноскопии, эндоскопии или серологического тестирования на антитела к *H. pylori*) для скрининга рака желудка [13]. Значительная разница во взглядах на необходимость проведения профилактических исследований может быть связана с гетерогенностью заболеваемости в различных странах и этнических группах. Результаты исследований в популяциях с высоким риском не применимы в популяциях с низким риском развития данного заболевания.

Заключение

В Республике Беларусь среди онкологических заболеваний рак желудка занимает третье место, уступая лишь раку легкого и кожи у мужчин и раку молочной железы у женщин, что говорит о необходимости пристального внимания к проблеме и необходимости выработки единой тактики диагностики, наблюдения и лечения предраковых процессов. Решение вопроса о скрининге – длительный и трудоемкий процесс, требующий оценки множества факторов, в том числе и экономической составляющей. Кроме того для проведения эффективного скрининга все лечебные учреждения, принимающие участие в таких программах, необходимо обеспечить оборудованием высокого класса и провести соответствующую подготовку персонала.

Литература

1. Bae J.M., Shin S.Y., Kim E.H. Mean sojourn time of preclinical gastric cancer in Korean men: a retrospective observational study // *J. Prev. Med. Public Health.* – 2014. – V.47, N4. – P. 201-205.
2. Capella C., Fiocca R., Cornaggia M. et al. Autoimmune gastritis // *Gastritis.* – Philadelphia, 1999. – P. 79-96.
3. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* – 2004. – N157. – P. 301-310.
4. Dursun M., Yilmaz S., Yükselen V., et al. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia // *Hepatogastroenterol.* – 2004. – V.51, N60. – P. 1732-1735.
5. El-Zimaity H.M., al-Assi M.T., Genta R.M., Graham D.Y. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – V.90, N11. – P. 1962-1964.
6. El-Zimaity H.M., Graham D.Y. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* intestinal metaplasia: role of the Sydney System // *Hum. Pathol.* – 1999. – V.30, N1. – P. 72-77.
7. Eriksson N.K., Färkkilä M.A., Voutilainen M.E., Arkkila P.E. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy // *Endoscopy.* – 2005. – V.37, N6. – P. 532-536.
8. Fujiya K., Nagata N., Uchida T. et al. Different gastric mucosa and CagA status of patients in India and Japan infected with *Helicobacter pylori* // *Dig. Dis. and Sci.* – 2014. – V.59, N3. – P. 631-637.
9. Garcia S.B., Park H.S., Novelli M. et al. Field cancerization, clonality, and epithelial stem cells: the spread of mutated clones in epithelial sheets // *J. Pathol.* – 1999. – V.187, N1. – P. 61-81.
10. Gisbert J.P., Pajares J.M. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review // *Aliment. Pharmacol. & Ther.* – 2004. – V.20, N10. – P. 1001-1017.
11. Goh K.L., Chan W.K., Shiota S., Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications // *Helicobacter.* – 2011. – V.16, Suppl.1. – P. 1-9.
12. Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A., et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions // *Hum. Pathol.* – 2003. – V.34, N1. – P. 28-31.
13. Hamashima C., Shibuya D., Yamazaki H., et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2008. – V.38, N4. – P. 259-267.
14. Kimura A., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic // *Endoscopy.* – 1969. – V.1, N3. – P. 87-97.
15. Naito M., Yamazaki T., Tsutsumi R. et al. Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of *Helicobacter pylori* CagA // *Gastroenterology.* – 2006. – V.130, N4. – P. 1181-1190.
16. Patel S.K., Pratap C.B., Jain A.K. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V.20, N36. – P. 12847-12859.

17. Ruge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // Hum. Pathol. – 2005. – V. 36, N3. – P. 228-233.
18. Ruge M., Leandro G., Farinati F. et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management // Cancer. – 1995. – V.76, N3. – P. 376-382.
19. Vries A.C. de, Haringsma J., Vries R.A. et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions // Helicobacter. – 2010. – V.15, N4. – P. 259-264.
20. You W.C., Blot W.J., Li J.Y., et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer // Cancer Res. – 1993. – V.53, N6. – P. 1317-1321.

Информация об авторах

Тарасенко Лидия Александровна – врач эндоскопического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: azalida@bk.ru

Шиманец Сергей Валерьевич – младший научный сотрудник диагностического отдела с группой лучевой диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: kvant84@gmail.com

Дударев Вячеслав Сергеевич – доктор медицинских наук, руководитель группы лучевой диагностики диагностического отдела ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: vdudarev@rambler.ru

Зеленкевич Анатолий Сильвестрович – заведующий эндоскопическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Email: zeliankevich@tut.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: pereverzevva@bsmu.by

УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС

УДК 61:378(07.07)

ОБОСНОВАНИЕ СТРУКТУРЫ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ ОБРАЗОВАНИЯ В СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

© Кисилёва А.Н., Лопашин П.М., Нивеницын Э.Л.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В статье рассмотрены схемы систем управления, графически отражён процесс системы менеджмента качества в вузе, предложено актуальное направление совершенствования управления качеством образования в вузе.

Ключевые слова: схема системы управления, управляющий элемент, стандарты серии ISO, модель системы менеджмента качества в вузе, комплекс информационных и организационных технологий

THE FORMATION OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF EDUCATION IN THE SMOLENSK STATE MEDICAL ACADEMY

Kisilyova A.N., Lopashinov P.M., Nivenitsyn E.L.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The article is aimed at description of management system schemes. The process of quality management system in HEIs is presented graphically. The modern direction for improving of education quality management at the university is suggested.

Key words: management system scheme, the element "control field", ISO standards, the quality management system model in Higher Education Institutions (HEIs), information technology and organizational learning

Введение

Новые вызовы, с которыми сталкивается современное общество, требуют реформирования системы высшего образования, направленного на модернизацию его структуры и содержания, совершенствование качества и эффективности управления, вхождение в мировое научно-образовательное пространство, что приводит к осознанию необходимости серьезных организационно-управленческих трансформаций в высшей школе, в том числе и в медицинских вузах. Необходимый объем знаний для подготовки специалиста быстро возрастает, уже нельзя ограничиваться позицией, направленной на усвоение определенной суммы фактов. Главным принципом становится следующее: научить учиться, привить обучающимся умение самостоятельно пополнять свои знания, ориентироваться в потоке стремительно изменяющейся информации. [1]

Управление, в том числе и образовательной организацией, представляет собой систематизацию процесса, обеспечивающего достижение определенных целей. Познание закономерностей управления позволяет максимально эффективно использовать их на практике, объективно оценивать, оптимизировать и комплексно совершенствовать систему управления с учетом фактора времени. Мы предлагаем рассмотреть следующие схемы систем управления. Обобщенная схема системы управления представлена на рис. 1.

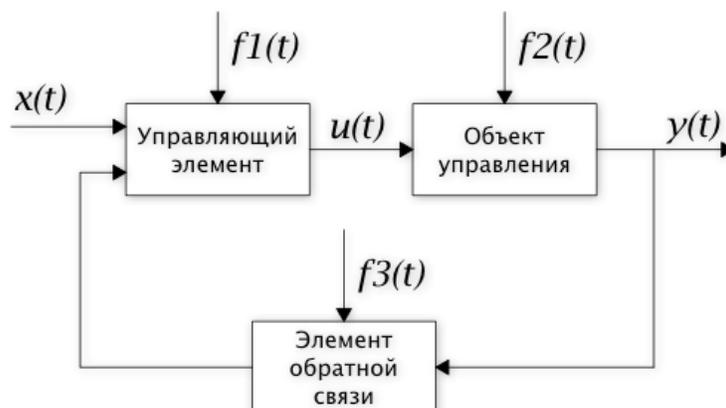


Рис. 1. Обобщенная схема системы управления, где $x(t)$ - задающее воздействие; $y(t)$ – выходная функция; $u(t)$ – управляющее воздействие; $f_i(t)$ – возмущающие воздействия

С нашей точки зрения существует четыре основных принципа управления:

- управление по разомкнутому (или открытому) циклу;
- управление по возмущению;
- управление по отклонению;
- комбинированное управление.

Рассмотрим особенности каждого принципа управления более подробно. При управлении *по разомкнутому циклу* (рис. 2) для формирования управляющего воздействия $u(t)$ используется только информация о задающем воздействии. При этом отсутствует контроль за состоянием объекта управления (ОУ). В процессе управления возможны отклонения выходной функции $y(t)$ от желаемой, но эти отклонения не будут учтены управляющим элементом (УЭ) при выработке управляющего воздействия.



Рис. 2. Система управления, работающая по разомкнутому (или открытому) циклу

Если в систему (рис. 2) добавить измеритель возмущающих воздействий $f(t)$ (рис. 3) точность управления повысится за счет учета УЭ возмущений.

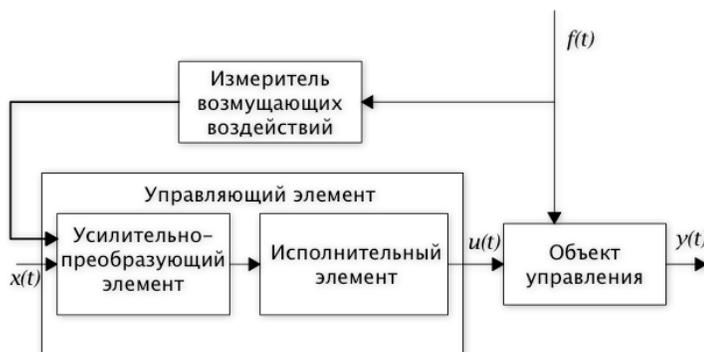


Рис. 3. Система управления, работающая по возмущению

При управлении *по замкнутому циклу* УЭ использует информацию о задающем воздействии $x(t)$ и выходной координате $y(t)$ ОУ (рис. 4). Возмущающие воздействия $f_i(t)$ при этом непосредственно не измеряются, их влияние на ход управления оценивается косвенно, путем контроля за текущим значением выходной координаты $y(t)$. Изменение ее в нежелательном направлении фиксируется с помощью элемента обратной связи (ЭОС), в результате чего УЭ вырабатывает воздействие $u(t)$, компенсирующее в той или иной степени нежелательные изменения выходной координаты $y(t)$.

При управлении по отклонению значительную роль играет ЭОС, благодаря которому системы работающие по такому принципу называются системами с обратной связью или замкнутыми системами. На качество работы таких систем большое влияние оказывает точность измерения выходной координаты.

Для выработки управляющего воздействия в системах такого типа используется рассогласование $e(t)=x(t)-y(t)$ которое измеряется с помощью измерительного элемента (ИЭ). Характер преобразования процессов в системе выбирается так, чтобы при отсутствии отклонений выходной координаты системы $y(t)$ от желаемых значений, рассогласование $e(t)$ равнялось нулю.



Рис. 4. Система управления, работающая по отклонению

Вместе с тем, следует указать, что системы с обратной связью обладают недостатком. Если рассогласование равно нулю, такая система размыкается по обратной связи. Поскольку реальные системы содержат элементы, обладающие зоной нечувствительности, то при малом рассогласовании, соизмеримом с величиной зоны нечувствительности, неизбежно возникает ошибка управления. Следовательно, в системах, работающих по отклонению, рассогласование (ошибка) будет стремиться к нулю, но никогда нулю равной не будет.

В случае *комбинированного управления* УЭ содержит как минимум два входных канала (рис. 5).

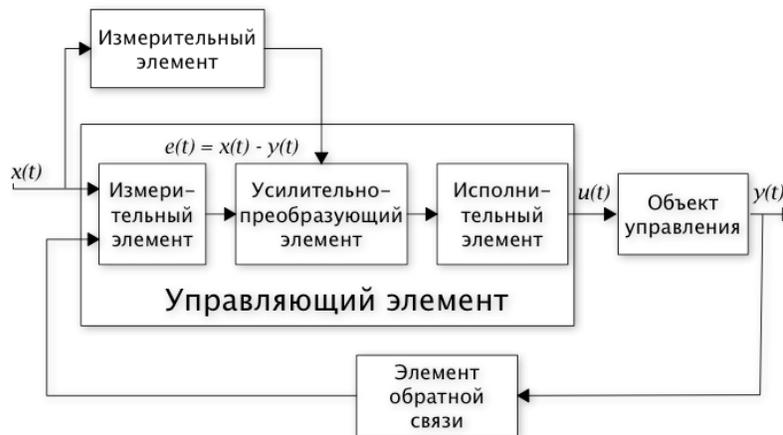


Рис. 5. Система управления с комбинированным управлением

По одному из них поступает информация о задающем воздействии $x(t)$. Во втором канале измеряется рассогласование $e(t)$. Управляющее воздействие $u(t)$ формируется на основе

информации, поступающей по обоим каналам. Системы такого рода соединяют в себе свойства предыдущих систем. Добавление в систему работающих на принципе комбинированного управления дополнительных каналов управления по скорости, ускорению и более высоким производным задающего воздействия позволяют значительно повысить точность работы системы управления.

Целевые установки деятельности любой образовательной организации России в настоящее время определяются принципами прогрессивной концепции TQM (Total Quality Management – всеобщее, или полное, управление качеством) и положениями «Стандартов и директив для гарантии качества высшего образования в Европейском регионе». При этом в нашей академии внедрена система менеджмента качества в соответствии с требованиями международных стандартов ISO 9001:2008. Менеджмент – это скоординированная деятельность по руководству и управлению организацией (системное управление). Стандарты серии ISO Международной организации по стандартизации (ISO) содержат требования к системам менеджмента качества и рекомендации по улучшению деятельности; дают возможность выявить сильные и слабые стороны организации; обеспечивают основу для постоянного улучшения ее деятельности; включают способы внешнего признания. Внедрение требований стандартов серии ISO используется как инструмент повышения эффективности деятельности организации в целом [2, 3]

В законе №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.12 под понятием «качество» образования понимается «... комплексная характеристика образовательной деятельности и подготовки обучающегося, выражающая степень их соответствия федеральным государственным образовательным стандартам, образовательным стандартам, федеральным государственным требованиям и (или) потребностям физического или юридического лица, в интересах которого осуществляется образовательная деятельность, в том числе степень достижения планируемых результатов образовательной программы...».

Для повышения степени соответствия деятельности образовательной организации высшего профессионального образования ФГОС (федеральным государственным образовательным стандартам), запросам и ожиданиям потребителя в ноябре 2009 г. в России был введен в действие ГОСТ Р ИСО 9001-2008 (Приказ Федерального Агентства по техническому регулированию и метрологии № 470-ст от 18.12.2008 г.). Стоит отметить, что с 1 января 2013 г. в Российской Федерации вступил в силу межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 9001-2011 «Системы менеджмента качества. Требования», принятый Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол № 48 от 22.12.11). Содержание ГОСТ ISO 9001-2011 полностью идентично содержанию международного стандарта ИСО 9001:2008 «Системы менеджмента качества. Требования» (ISO 9001:2008 «Quality management systems – Requirements») и соответственно ГОСТ Р ИСО 9001-2008.

Модель системы менеджмента качества зачастую изображают схемой представленной на рис. 6. Однако система менеджмента качества, построенная по такой схеме, не гарантирует качество образовательных услуг, а гарантирует только заданный уровень их качества.



Рис. 6. Модель системы менеджмента качества

Как показано на рис. 7 система управления подготовкой выпускника по такой модели будет работать по разомкнутому (или открытому) циклу, а вектор постоянного улучшения менеджмента качества направлен на улучшение менеджмента качества управления ресурсами и ни какого влияния на качество подготовки выпускника не оказывает.

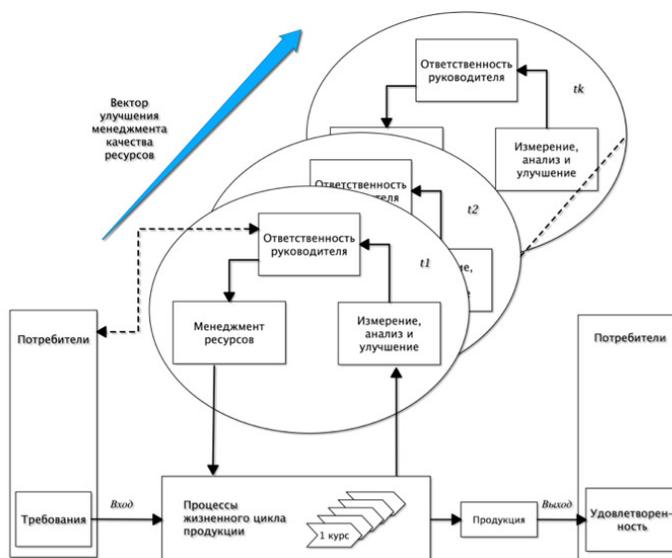


Рис. 7. Изменение системы менеджмента качества во времени

Повышения качества подготовки выпускника не возможно без наличия контура управления образовательными процессами, который обеспечивается наличием отрицательной обратной связи по выходной координате (рис. 8).

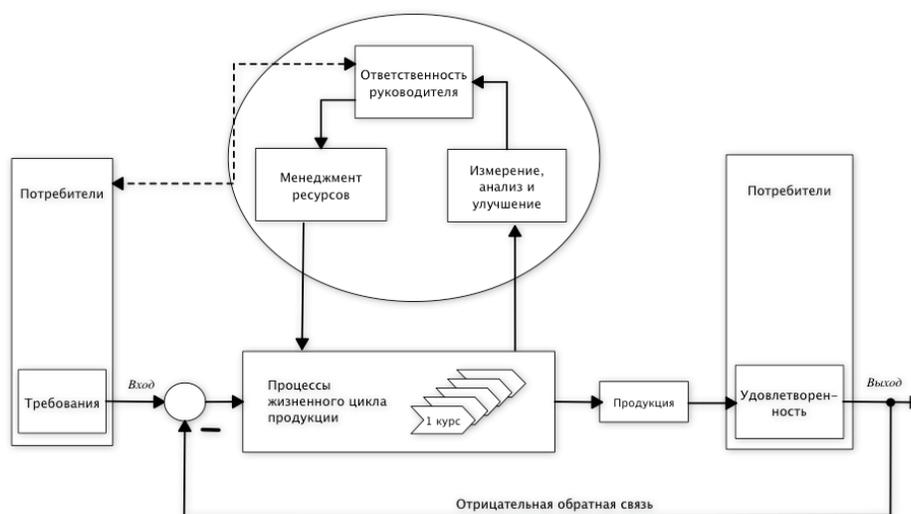


Рис. 8. Модель системы менеджмента качества с отрицательной обратной связью

Однако системе управления, работающей по такой схеме, будут присущи недостатки, характерные управлению по отклонению, рассмотренные выше, т.е. те требования, которые выдвигает потребитель в момент поступления в вуз, за время обучения устаревают и к моменту выпуска не будут его удовлетворять. Поэтому в системе управления вузом в обязательном порядке должен постоянно модернизироваться процесс обучения студентов, включающий, в том числе, деятельность по совершенствованию учебно-методических комплексов по дисциплинам, что невозможно без менеджмента качества процессов и процедур обучения в образовательной организации (рис. 9).

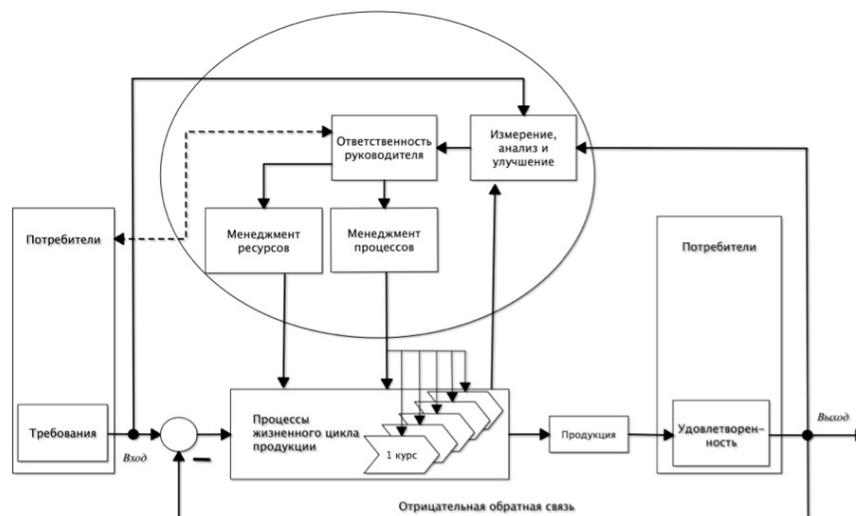


Рис. 9. Системы менеджмента качества с комбинированным принципом управления

Внедрение такой системы, на наш взгляд, позволит создать механизм сквозного мониторинга и непрерывного управления качеством на всех этапах подготовки специалиста, что предусматривает автоматизацию процессов управления по всем уровням иерархии. В этой связи, в настоящее время наиболее актуальным направлением совершенствования управления качеством образования является обоснование и разработка комплекса информационных и организационных технологий, обеспечивающих реализацию процесса непрерывного улучшения качества.

Литература

1. Оптимизация высшего медицинского и фармацевтического образования: менеджмент качества и инновации: Мат. II науч.-практич. конф. – Челябинск: Изд. «Челябинская государственная медицинская академия», 2011. – 140 с.
2. Система обеспечения качества подготовки специалистов в медицинском вузе: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. П.Г. Ромашова. – СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2004. – 234 с.
3. Солонин С.И. Менеджмент качества образовательной услуги (руководство для преподавателей вузов): учебное пособие для системы повышения квалификации преподавателей высших учебных заведений. – Екатеринбург: УГТУ-УПИ, 2010. – 190 с.

Информация об авторах

Кисилёва Анастасия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: lpm@smolgma.ru

Лопатинов Пётр Михайлович – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, проректор по информационным технологиям. E-mail: lpm@smolgma.ru

Нивеницын Эдуард Леонидович – кандидат технических наук, начальник отдела информационных и учебных технологий ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: lpm@smolgma.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, фармацевтическим наукам, по клинической медицине, профилактической медицине, истории науки и техники (медицина).

Формы публикаций – оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции для молодых специалистов, сообщения о достижениях современной медицины (изобретения, патенты, открытия).

По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1-2 иллюстрации, список литературы 3-5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

1. УДК

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

3. Фамилии и инициалы авторов.

4. Информация о том, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (500-1000 знаков) для научных статей должно включать следующие разделы: *цель, методика, результаты, выводы* или *заключение*. Ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий и инициалов авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст публикации, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать: а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводивших исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы научной статьи, обзора должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к её теме. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т., номера – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

Списки литературы к лекциям, описаниям изобретений не нумеруются, так как должны содержать информацию о том, в каких руководствах, учебниках и других источниках можно получить дополнительные сведения по тематике лекции, изобретения.

Текстовая структура обзоров, лекций, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003), №11 (для таблиц – от №8 до №10) через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, абзац устанавливается системно. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами

редактора Word) должны иметь заголовки. *Сокращения слов в таблицах не допускается.* Размер таблицы – не более 1 страницы. Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов исследования

Выводы (или заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Пример для статьи в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч.-практич. конф. – Тула, 2000. – С.87-89.

Пример для патента:

Шашмурина В.Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

Пример для интернет-публикации:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами: фамилия, имя, отчество, должность по месту работы, звание, ученая степень, телефон, e-mail (*информация в обязательном порядке включается в электронный вариант публикации*). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

Первый экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой, научного руководителя, руководителя подразделения.

Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Каждая статья подвергается рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Отклоненные статьи не возвращаются. Не рассматриваются и не возвращаются статьи, оформленные не по правилам. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются *бесплатно*.

Статьи в редакцию журнала принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра нормальной физиологии, к. 327 (2 экз., копия на электронном носителе). Иногородние авторы могут направлять материалы в научную часть СГМА.

Контактные телефоны:

Редакция журнала «Вестник СГМА» – (4812) 55-47-22;

Научная часть СГМА – (4812) 55-31-96.

Электронные адреса редакции:

normaSGMA@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю



Главный редактор, профессор

И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.