

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY

№ 3(5)–4(6) 2011 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
The First Sechenov Moscow State Medical University
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес редакции

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
здание Научно-исследовательского центра,
левое крыло, 12-й этаж, каб. 12-1

Телефон редакции

(495) 609-14-00, доб. 3018

Директор издательства: Г.В. Кондрашов

Выпускающий редактор: А.Г. Свиридова

Верстка: Е.В. Комарова

Корректор: А.Г. Свиридова

Издатель

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Телефон: (495) 609-14-00, доб. 3018

Издается с 2010 г.

Формат 60х90 1/8. Печ. л. 9,0.
Печать цифровая. Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии Издательства Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Перепечатка и любое воспроизведение материалов
и иллюстраций в электронном виде из журнала
«Сеченовский вестник» допускается только
с письменного разрешения учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор Editor-in-Chief

П.В. Глыбочко P.V. Glybochko

Заместитель главного редактора Deputy Editor-in-Chief

В.Н. Николенко V.N. Nikolenko

Ответственный секретарь Executive Secretary

В.В. Фомин V.V. Fomin

Редакционная коллегия Editorial Collegium

О.И. Адмакин	O.I. Admakin
Е.И. Алексеева	E.I. Alekseeva
И.Н. Денисов	I. N. Denisov
И.И. Краснюк	I.I. Krasnyuk
П.Ф. Литвицкий	P.F. Litvitsky
Ю.В. Несвижский	Yu.V. Nesvizhsky
В.П. Подзолков	V.P. Podzolkov
Г.В. Раменская	G.V. Ramenskaya
А.А. Свистунов	A.A. Svistunov
С.В. Смердин	S.V. Smerdin
И.М. Чиж	I.M. Chizh
Е.В. Ших	E.V. Shikh
Л.Ю. Юдина	L.Yu. Yudina

Редакционный совет Editorial Board

Ю.Г. Аляев	Yu.G. Alyaev
А.А. Баранов	A.A. Baranov
Ю.Н. Беленков	Yu.N. Belenkov
Л.А. Бокерия	L.A. Bokeriya
А.И. Вялков	A.I. Vyalkov
Э.И. Гальперин	E.I. Galperin
И.И. Дедов	I.I. Dedov
Н.А. Лопаткин	N.A. Lopatkin
Г.Г. Онищенко	G.G. Onishchenko
В.И. Покровский	V.I. Pokrovsky
В.П. Сергиев	V.P. Sergiev
А.Н. Стрижаков	A.N. Strizhakov
Г.Т. Сухих	G.T. Sukhikh
А.Л. Сыркин	A.L. Syrkin
С.К. Терновой	S.K. Ternovoi
А.Ф. Черноусов	A.F. Chernousov
В.И. Чиссов	V.I. Chissov
Н.Н. Яхно	N.N. Yakhno

УРОЛОГИЯ UROLOGY

*П.В. Глыбочко, Е.Г. Зезеров,
Ю.Г. Аляев, В.Б. Спиричев, Д.В. Бутнару,
С.Е. Северин, А.З. Винаров,
Н.А. Бекетова, О.Г. Переверзева,
В.А. Варшавский, Е.В. Осипов,
Е.А. Безруков*

Витамины и каротиноиды
в динамике процесса онкогенеза
предстательной железы

4

*P.V. Glybochko, E.G. Zezerov,
Yu.G. Alyaev, V.B. Spirichev,
D.V. Butnaru, S.E. Severin, A.Z. Vinarov,
N.A. Beketova, O.G. Pereverzeva,
V.A. Varshavskij, E.V. Osipov,
E.A. Bezrukov*

Vitamins and carotenoids in the dynamics
of prostate gland oncogenesis

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ INFECTIOUS DISEASES

*А.В. Решетников,
Н.Н. Богачанская, С.В. Павлов*

Законодательное регулирование качества
жизни ВИЧ-инфицированных в
Российской Федерации

14

*A.V. Reshetnikov,
N.N. Bogachanskaya, S.V. Pavlov*

The constitutional features of anatomy of
the urethrovessical segment

ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY

*Е.А. Арианова, М.Н. Богачук,
О.И. Передеряев*

Методы оценки качества и безопасности
лекарственных средств на основе
низкомолекулярных гепаринов

20

*E.A. Arianova, M.N. Bogachuk,
O.I. Perederyaev*

The methods of assessment of quality and
safety of medicaments on the basis of low
molecular weight heparins

*Ю.В. Медведев, Г.В. Раменская,
И.Е. Шохин, Т.А. Ярушок, М.А. Шевелева*

Разработка и валидация методики
определения тенофовира в плазме
крови кроликов

24

*Yu.V. Medvedev, G.V. Ramenskaya,
I.E. Shokhin, T.A. Yarushok, M.A. Sheveleva*

Development and validation of the
methods for determination of tenophovir
in the blood plasma of rabbits

В.Н. Кузина, Е.А. Малащенко, К.И. Эллер

Стандартизация лекарственного расти-
тельного сырья, содержащего иридоиды

31

E.A. Malashenko, V.N. Kuzina, K.I. Eller

The standartization of medicinal plant
raw materials containing iridoids

АНАТОМИЯ ANATOMY

- | | | |
|---|------------------|--|
| <p><i>Ю.Ю. Винник, В.Г. Николаев</i></p> <p>Конституциональные особенности
анатомии уретровезикального сегмента</p> | <p>39</p> | <p><i>Yu.Yu. Vinnik, V.G. Nikolaev</i></p> <p>The constitutional features of anatomy
of the urethrovesical segment</p> |
|---|------------------|--|

НАРКОЛОГИЯ NARCOLOGY

- | | | |
|--|------------------|--|
| <p><i>Т.О. Баринская, А.А. Бурцев,
А.В. Смирнов, А.Е. Петухов</i></p> <p>История освидетельствования
на состояние алкогольного опьянения</p> | <p>43</p> | <p><i>T.O. Barinskaya, A.A. Burtsev,
A.V. Smirnov, A.E. Petukhov</i></p> <p>The history of the examination
for state of alcohol intoxication</p> |
|--|------------------|--|

СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ SOCIOLOGY OF MEDICINE

- | | | |
|--|------------------|---|
| <p><i>Г.В. Раменская, М.А. Шевелева,
И.Е. Шохин, Ю.В. Медведев,
Т.А. Ярушок</i></p> <p>Определение топирамата в плазме
крови кроликов методом ВЭЖХ с
предколоночной дериватизацией</p> | <p>53</p> | <p><i>G.V. Ramenskaya, M.A. Sheveleva,
I.E. Shokhin, Yu.V. Medvedev,
T.A. Yarushok</i></p> <p>The determination of topiramate
in plasma rabbit blood by HPLC
with specific derivatization</p> |
| <p><i>С.А. Ефименко, Р.В. Шурупова</i></p> <p>Концептуальные подходы к
формированию социальной роли
врача-педагога в системе непрерывного
последипломного образования</p> | <p>60</p> | <p><i>S.A. Efimenko, R.V. Shurupova</i></p> <p>Conceptual approaches to the formation
of physician-teacher social role in
continuing postgraduate education system</p> |

IN MEMORIAM

- | | | |
|---|------------------|---|
| <p><i>А.П. Якушенкова</i></p> <p>Наши выпускники в память:
о Перпариме Тепелена</p> | <p>71</p> | <p><i>A.P. Yakushenkova</i></p> <p>Our graduates in memory
of Perparim Tepelena</p> |
|---|------------------|---|

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.Г. Зезеров,
д.б.н., профессор, академик РАЕН, профессор кафедры
биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека, заведующий
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В.Б. Спиричев,
д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки
РФ, старший научный сотрудник Научно-
исследовательского института питания РАМН

Д.В. Бутнару,
к.м.н., врач-уролог кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

С.Е. Северин,
д.х.н., профессор, член-корр. РАМН, заведующий
кафедрой биохимии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., заместитель директора по научной работе
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья
человека, профессор кафедры урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Н.А. Бекетова,
к.х.н., старший научный сотрудник Научно-
исследовательского института питания РАМН

О.Г. Переверзева,
научный сотрудник Научно-исследовательского
института питания РАМН

В.А. Варшавский,
д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.В. Осипов,
к.б.н., доцент кафедры биохимии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Е.А. Безруков,
д.м.н., доцент кафедры урологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS, prof.,
rector of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.G. Zezerov,
Doctor of biological sciences, academician of RANS,
prof. of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored
scientist of RF, director of the Research centre of
uronephrology and reproductive health, head of the chair
of urology of the First MSMU named after I.M. Sechenov

V.B. Spirichev,
Doctor of biological sciences, prof., honoured scientist
of Russia, senior research fellow of the Nutrition Research
Institute of RAMS

D.V. Butnaru,
PhD, urologist of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

S.E. Severin,
Doctor of chemistry, corresp. member of RAMS, prof.,
head of the chair of biochemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, deputy director for scientific work of the Research
centre of uronephrology and reproductive health,
prof. of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

N.A. Beketova,
PhD, senior research fellow of the Nutrition Research
Institute of RAMS

O.G. Pereverzeva,
research fellow of the Nutrition Research Institute
of RAMS

V.A. Varshavsky,
MD, prof. of the chair of pathological anatomy
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.V. Osipov,
PhD, lecturer of the chair of biochemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.A. Bezrukov,
MD, lecturer of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

ВИТАМИНЫ И КАРОТИНОИДЫ В ДИНАМИКЕ ПРОЦЕССА ОНКОГЕНЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

VITAMINS AND CAROTENOIDS IN THE DYNAMICS OF PROSTATE GLAND ONCOGENESIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)

Телефон: 8 (499) 248-72-66

E-mail: avinarov@mail.ru

Аннотация. Изучено содержание витаминов и родственных им биологически активных соединений, а также продуктов перекисного окисления липидов в крови 115 мужчин-пациентов клиники урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Пациенты были разделены на четыре группы: рак предстательной железы (РПЖ); простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН ВС) или предрак; смешанная группа условного контроля — пациенты с ПИН низкой степени (ПИН НС), с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), с хроническим простатитом (ХП) или их сочетанием; контрольная группа более молодых мужчин без признаков патологии простаты. Выявлены следующие статистически достоверные отличия: у больных с РПЖ уменьшение в крови уровня антиоксидантов — ликопина, витамина Е и увеличение содержания диеновых конъюгатов (продуктов перекисного окисления липидов); у пациентов с ПИН ВС — уменьшение в крови концентрации витамина С, суммарных каротиноидов и увеличение диеновых конъюгатов. Различий между показателями обеспеченности и дефицита организма пациентов с РПЖ и ПИН ВС витаминами-антиоксидантами и каротиноидами не обнаружено.

Annotation. The content of vitamins and relative biologically active substances including the products of lipid peroxidation has been studied in the blood of 115 males -patients of Department of Urology of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. The patients have been divided to four groups: prostatic carcinoma (PC); high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN) or precancer; mixed group of conditional control — low grade PIN, benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis or their combination; control group of healthy men without prostate pathology. Further statistically reliable differences have been found: patients with PC had lower level of antioxidants — lycopene, vitamin E and enhanced level of diene conjugates (products of lipid peroxidation); patients with HG PIN low level of vitamin C, total carotenoids and increased diene conjugates. The difference in vitamins-antioxidants levels in patients with PC and HG PIN has not been found out.

Ключевые слова. Рак предстательной железы, предрак, простатическая интраэпителиальная неоплазия, витамины, каротиноиды, ликопин, бета-каротин, сыворотка крови.

Key words. Prostate cancer, precancer, prostatic intraepithelial neoplasia, vitamins, carotenoids, lycopene, beta-carotene, blood serum.

На сегодняшний день вопрос о профилактическом и лечебном эффекте витаминов и родственных соединений при раке предстательной железы (РПЖ) имеет уже длинную историю и является неоднозначным. Существует достаточное количество экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных об антиканцерогенном, в основном профилактическом, действии витаминов Е (токоферолов), С, Д, А (ретинола), каротиноидов (β-каротина, ликопина) и др. при РПЖ. Эти данные коррелируют с наблюдениями о влиянии особенностей питания в разных регионах мира на частоту возникновения РПЖ. Так, диета, богатая различными антиоксидантами (витаминами Е, С, А, каротиноидами, селеном) и фитоэстрогенами (изофлавонами), характерная для населения Азии и Средиземноморья, коррелирует с более низкой частотой РПЖ, чем в Западной Европе и

США[22,26,28]. В некоторых работах и даже обзорах эти данные не подтверждаются [20,29] или ограничиваются определенными условиями. Например, витамин Е у курильщиков или β-каротин у мужчин с низким уровнем пищевого каротина могут уменьшать риск РПЖ [25].

Неоднозначность эпидемиологических и клинических данных о роли витаминов связана с тем, что их влияние на инициацию, формирование и прогрессирование РПЖ происходит на фоне действия многих других наследственных и ненаследственных факторов, которые не учитываются в таких исследованиях. Сами витамины и их аналоги оказывают не только антиоксидантное действие, но они могут активировать факторы транскрипции и вызывать другие эпигенетические изменения [19,20]. В общем виде все это можно свести к аксиоме общей биохимии о том, что на основе витаминов форми-

руются коферменты, являющиеся составной частью многих ферментов — сложных белков. Кроме того, в большинстве эпидемиологических и клинических работ введение в рацион питания пищевых добавок — витаминов, микроэлементов и других веществ не сопровождается контролем изменения уровней их содержания в организме пациентов, в крови или в тканевом биопсийном (операционном) материале. В некоторых исследованиях проводится такой анализ концентрации витаминов и родственных соединений в сыворотке крови и это позволяет получить определенные результаты об антиканцерогенном эффекте подобных антиоксидантов [18,21,23,27].

Следует отметить еще один недостаток ряда проанализированных нами работ. В основном, в них констатируется частота выявления РПЖ и ее изменение при приеме пищевых добавок или при соответствующей диете, но, как уже отмечено выше, без анализа концентраций витаминов в крови. При этом внимание исследователей ограничивается уровнем сформировавшегося РПЖ, обычно локализованного РПЖ, и лишь иногда изучается влияние витаминов на процесс прогрессирования нелеченого РПЖ [29]. Мы не обнаружили экспериментальных работ, в которых изучалось бы влияние витаминов на стадиях инициации опухолевых процессов и формирования рака. В нашем случае имеется возможность исследовать такую динамику путем сравнения по клиническим и биохимическим показателям здоровых людей и пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ), с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой степени (ПИН НС), с ПИН высокой степени (ПИН ВС), т.е. с предраком [24], и с РПЖ. Аналогичную работу мы выполнили и опубликовали по показателям содержания микроэлементов в крови пациентов и по активности теломеразы в их биопсийном материале [1,9,11,15,17].

Такой же цикл работ проведен нами с витаминами и витаминоподобными соединениями при условном моделировании динамики канцерогенеза предстательной железы и при анализе указанных веществ в сыворотке крови. Часть этих исследований была опубликована ранее в виде кратких сообщений [1,2,4-7,11-13,17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в клинике урологии и на кафедрах урологии и биохимии 1МГМУ им. И.М. Сеченова, а также в лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН при обследовании 115 мужчин-пациентов, проживающих в основном в московском регионе.

Первый цикл исследований был проведен в зимне-весенний период с участием 21 пациента с патологией предстательной железы без контрольной группы здоровых пациентов. В качестве показателей нормального содержания витаминов и каротиноидов в сыворотке крови здоровых людей использовали величины (диапазон концентраций), рекомендованные НИИ питания РАМН [14].

Во втором более полном цикле работы анализ витаминов и родственных им биологически активных соединений проводили через один год в зимне-весенний-летний период у 94 мужчин, проживающих в московском регионе, которые были распределены на 4 группы после их клинического и лабораторного обследования. У всех этих пациентов одновременно проводили изучение содержания микроэлементов в цельной крови [9].

1-я группа (26 больных)- рак предстательной железы (РПЖ)

2-я группа (26 пациентов)- простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН ВС)- предрак или ПИН ВС в сочетании с ПИН низкой степени (ПИН НС)

3-я группа (22 пациента) — ПИН НС, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит (ХП) или их сочетание. Эта группа может рассматриваться как условно контрольная группа относительно первых двух групп.

Все эти мужчины (их возраст колебался от 35 до 81 г., средний — 64 г.) были подвергнуты биопсии или трансуретральной резекции простаты (ТУР) с гистологическим исследованием тканевого материала.

4-я контрольная группа состояла из 20 здоровых более молодых мужчин (возраст от 25 до 63 л., средний -43 г.) без выявленной патологии простаты.

Критериями исключения из изучения были выявленные у мужчин опухоли других органов или дополнительный прием мультивитаминных препаратов, ингибиторов 5 α -редуктазы, мужских половых гормонов или их аналогов, антиандрогенов и агонистов гонадотропин-рилизинг- гормона (гонадолиберина).

Все пациенты были подвергнуты исследованию с использованием стандартного диагностического комплекса, включающего клинические и биохимические анализы крови, определение уровня общего и свободного простатспецифического антигена (ПСА), общий анализ мочи, 3х-стаканную пробу, урофлоуметрию, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное ультразвуковое исследование простаты (ТРУЗИ) с последующим расчетом плотности ПСА. Некоторым пациентам дополнительно выполнялась динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография (ДМРПВГ). На основании скрининга рака простаты (уровень ПСА, данные ПРИ и ТРУЗИ) пациен-

там выполняли трансректальную мультифокальную (от 8 до 12 вколов) пункционную биопсию простаты под ультразвуковым контролем. Для этого использовали ультразвуковой сканер «В&К 3535» фирмы ВК-Medical с биплановым секторным механическим ректальным датчиком 6558/T/S с рабочей частотой 7,5 мегагерц.

Для определения концентраций исследуемых соединений (витаминов, каротиноидов, продуктов ПОЛ) производили стандартно в клинических условиях забор крови в пробирки без наполнителя с разделительным гелем. Затем пробирки центрифугировали в течение 10 мин. при 1500 об/мин. Полученную сыворотку в охлажденном виде в течение часа доставляли в лабораторию. Определение содержания витамина С проводили в свежеполученной сыворотке методом визуального титрования с реактивом Тильманса [14]. Сыворотку для анализа витаминов А, Е и каротиноидов хранили при -20°C не более 1 месяца. Концентрации жирорастворимых витаминов А и Е и каротиноидов определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Диеновые конъюгаты определяли спектрофотометрическим методом, малоновый диальдегид — тиобарбитуратным методом [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблицах 1-3 представлены данные комплексного обследования пациентов в 1-м цикле, содержащие индивидуальные по каждому больному результаты гистологического изучения биоптатов

простаты и соответствующий диагноз, возраст, показатели содержания в крови общего ПСА, витаминов и каротиноидов.

У всех 7 пациентов с РПЖ (табл. 1) содержание витаминов А и Е не отличается существенно от стандартных значений для здорового россиянина [14] несмотря на зимне-весенний сезон этого обследования. У шести из семи больных РПЖ содержание ликопина, β -каротина и суммарных каротиноидов было понижено. Ликопин был резко снижен у четырех больных с высокодифференцированным РПЖ и в меньшей степени — в одном случае умереннодифференцированного РПЖ. У одного больного с низкодифференцированным РПЖ (показатель Глисона — 8, общий ПСА — 100 нг/мл) такие отличия отсутствовали. Содержание витамина С было снижено у всех обследуемых кроме одного 64-летнего пациента.

В группе ПИН ВС (5 пациентов, табл. 2) всегда в сочетании с ДГПЖ и у двух пациентов в сочетании еще с хроническим простатитом (ХП) отмечена та же тенденция: снижение суммарных каротиноидов (у 4-х из 5) и особенно ликопина у всех пяти больных — как по показателю его концентрации в крови, так и по показателю процента ликопина от суммы всех каротиноидов. Отличия по содержанию β -каротина были менее закономерны, а по витаминам А и Е — отсутствовали. Отметим, что у 66-летнего пациента (ПИН ВС + ДГПЖ) с общим ПСА 5,2 нг/мл был резко увеличен β -каротин и на верхнем уровне нормы находились суммарные каротиноиды, витамины А и Е. Витамин С был незначительно снижен у двух из трех обследованных на этот витамин больных.

Таблица 1

Результаты обследования больных РПЖ (1-цикл)

Возраст, лет	Характеристика	Концентрация в крови								
		ПСАобщ-нг/мл	Вит. С, мг/дл	Вит. А, мкг/дл	Вит. Е, мг/дл	Ликопин, мкг/дл	β -каротин, мкг/дл	Сумм. каротиноиды мкг/дл	% от сумм. каротиноидов	
									ликопина	β -каротина
64	РПЖ, высокодифференцированный	9,8	1,1	56,0	0,75	6,2	12,3	60,1	10	20
67	РПЖ, высокодифференцированный	19,0	-	63,2	1,48	14,1	14,8	76,7	18	19
77	РПЖ, высокодифференцированный	100	0,49	48,4	1,68	1,8	10,0	23,9	8	42
75	РПЖ, высокодифференцированный	8,1	0,44	72,4	1,11	8,2	16,3	49,6	16	32
73	РПЖ, высокодифференцированный	15,5	0,6	57,9	0,73	0,5	5,3	17,9	3	30
66	РПЖ, умереннодифференцированный	7,1	0,39	61,6	0,98	12,1	12,0	42,8	28	28
68	РПЖ, низкодифференцированный	100	0,25	52,2	0,93	27,8	22,1	85,3	33	26
	Норма показателей	≤4*	≥0,7	30-80	0,8-1,5	22,0-35,0	20-40	80-230	19	20

Примечание. В зарубежной практике существуют возрастные нормы ПСА: до 49 лет — 2,5; до 59 лет — 3,5; до 69 лет — 4,5; более 70 лет — 6,5 нг/мл [10]

Таблица 2

Результаты обследования пациентов с основным гистологическим диагнозом ПИН ВС (1-й цикл)

Возраст, лет	Характеристика	Концентрация в крови								% от сумм. каротиноидов	
		ПСАобщ-нг/мл	Вит. С, мг/дл	Вит. А, мкг/дл	Вит. Е, мг/дл	Ликопин, мкг/дл	β-каротин, мкг/дл	Сумм. каротиноиды мкг/дл		ликопина	β-каротина
77	ПИН ВС + ДГПЖ + ХП	13,0	0,63	50,5	1,0	1,1	16,2	53,7		2	30
63	ПИН ВС+ ДГПЖ + ХП	19,8	0,6	82,4	1,92	3,0	48,7	77,1		4	63
63	ПИН ВС+ ДГПЖ	6,8	1,02	82,2	1,4	2,9	16,2	31,5		9	51
63	ПИН ВС+ ДГПЖ	4,0	-	60,3	0,99	2,9	7,6	30,9		9	25
66	ПИН ВС+ ДГПЖ	5,2	-	80,6	1,36	8,1	112,1	212,5		4	52
	Норма показателей	≤4	≥0,7	30-80	0,8-1,5	22,0-35,0	20-40	80-230		19	20

Таблица 3

Результаты обследования пациентов с гистологическим диагнозом ДГПЖ, в том числе в сочетании с ПИН НС и/или с ХП (1 –й цикл)

Возраст, лет	Характеристика	Концентрация в крови								% от сумм. каротиноидов	
		ПСАобщ-нг/мл	Вит. С, мг/дл	Вит. А, мкг/дл	Вит. Е, мг/дл	Ликопин, мкг/дл	β-каротин, мкг/дл	Сумм. каротиноиды мкг/дл		ликопина	β-каротина
60	ДГПЖ+ПИН НС+ХП	14,7	0,63	64,0	1,37	6,1	17,2	51,5		12	33
72	ДГПЖ+ПИН НС+ХП	6,0	0,46	63,2	1,17	8,9	22,6	54,6		16	42
51	ДГПЖ+ПИН НС	2,2	1,34	57,3	1,08	6,8	15,1	68,3		10	22
65	ДГПЖ+ХП	26,4	-	73,0	1,27	13,8	24,0	72,1		19	33
62	ДГПЖ+ХП	11,7	0,21	67,4	1,21	28,3	12,9	55,6		50	23
66	ДГПЖЖХП	7,7	0,32	51,3	0,67	16,5	165,9	220,8		7	75
77	ДГПЖ+ХП	11,2	0,77	63,5	1,08	36,6	76,7	181,5		20	43
75	ДГПЖ	15,2	0,14	49,6	0,99	7,5	16,4	61,4		12	27
54	ДГПЖ	5,6	-	78,7	0,99	13,0	9,9	41,6		31	24
	Норма показателей	≤4	≥0,7	30-80	0,8-1,5	22,0-35,0	20-40	80-230		19	20

Третья группа (табл.3) из девяти человек, в отличие от двух предыдущих групп, включает пациентов, у которых нет ни рака (табл.1), ни предраковых изменений в железе (табл.2). Поэтому можно считать, что это условно контрольная группа. Из девяти пациентов только у трех с ДГПЖ + ПИН НС несколько снижены суммарные каротиноиды и ликопин в сыворотке крови. Следовательно, в этой группе относительного контроля изменения в содержании каротиноидов отсутствуют или слабо выражены. Но

как и предыдущих группах, уменьшен уровень витамина С у 5 из 7 обследованных пациентов.

Во всех трех группах пациентов не выявлено существенных и закономерных отклонений в содержании витаминов А и Е в крови.

В таблице 4 представлены результаты второго цикла исследований с участием 94 мужчин, разделенных на 4 указанных выше группы, а в таблице 5 – статистическая обработка данных с целью оценки достоверности различий между группами.

Таблица 4

**Концентрация витаминов, каротиноидов и продуктов ПОЛ при различных заболеваниях
и состояниях эпителия предстательной железы**

N — число пациентов в группе, X — средняя величина, σx^- — стандартная ошибка средней величины (средняя ошибка)

Анализируемый показатель. В скобках указаны нормы показателей	Группы пациентов							
	Группа №1 РПЖ		Группа №2 ПИН ВС		Группа №3 ДГПЖ, ПИН НС, ХП		Группа №4 Контроль	
	X ± σx^-	N	X ± σx^-	N	X ± σx^-	N	X ± σx^-	N
Витамин А мкг/дл (30-80)	60,4±3,1	26	66,9±3,8	26	65,4±3,1	22	68,2±3,8	20
Витамин Е мг/дл (0.8-1.5)	1,13±0,06	25	1,25±0,10	26	1,36±0,09	23	1,20±0,10	20
Ликопин мкг/дл (22-35)	+) 5,16±0,82	25	+) 6,87±1,12	25	10,57±2,10	23	11,91±2,68	20
β-каротин мкг/дл (20-40)	17,2±3,0	26	12,6±1,4	26	17,2±3,2	23	10,9±1,5	20
Суммарные каро- тиноиды мкг/дл (80-230)	53,0±6,0	26	+) 44,8±4,5	25	+) 65,3±8,4	21	45,0±5,5	20
Витамин С мг/дл (≥0.7)	0,560±0,069	26	0,475±0,052	26	0,542±0,081	23	0,700±0,090	20
Диеновые конъюгаты ед. оптической плотности	0,159±0,006	23	0,155±0,005	25	0,161±0,005	21	0,122±0,009	19
Малоновый диальдегид нмоль/мл	7,03±0,22	23	7,01±0,22	26	7,90±0,40	21	7,61±0,32	19

Примечание: +) в соответствии с «Правилom исключения так называемых выскакивающих значений вариант» (по В.И.Романовскому для вероятности 99%) [3] произведено исключение по одной варианте в отмеченных случаях.

Таблица 5

**Величины t-критерия Стьюдента при попарном сравнении концентраций каждого компонента
между разными группами пациентов №№ 1-4**

Анализируемый показатель.	Номера сравниваемых групп пациентов					
	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Витамин А	1,33	1,14	1,59	0,31	0,24	0,57
Витамин Е	1,03	2,13	0,60	0,82	0,35	1,19
Ликопин	1,23	2,40	2,41	1,55	1,73	0,39
β-каротин	1,39	0	1,88	1,32	0,83	1,78
Суммарные каротиноиды	1,09	1,19	0,98	2,15	0,03	2,03
Витамин С	0,98	0,17	1,23	0,69	2,17	1,31
Диеновые конъюгаты	0,51	0,26	3,42	0,84	3,23	3,82
Малоновый диальдегид	0,06	1,89	1,49	1,93	1,53	0,57

Примечание. Достоверные отличия (выделены жирным шрифтом) при числе степеней свободы Na+Nb-2=50 (40):
t > 2,01 (2,02) соответствует p<0,05; t > 2,68 (2,70) соответствует p<0,01 [16]

Следует обратить внимание на некоторые особенности контрольных групп пациентов по результатам анализов. Контрольная группа (№4) здоровых более молодых мужчин без выявленной патологии простаты характеризуется дефицитом по обеспе-

ченности ликопином (у 90%), β-каротином (у 90%) и суммарными каротиноидами (у 95%), если сравнивать с рекомендованными НИИ питания РАМН нормами показателей, характерными для жителей РФ при нормальном питании [14]. Это отклонение

статистически достоверно ($p < 0,01$) по критерию знаков [3]. Обсуждение причин подобной ситуации не является нашей задачей, хотя можно отметить, что 2-й цикл этих исследований проводился с декабря по июнь месяцы. Вторая группа условного контроля (группа №3) состоит из более старших мужчин без признаков канцерогенеза простаты, но с доброкачественной патологией железы (ПИН НС, ДГПЖ, ХП или их сочетание) и их возраст соответствует возрасту мужчин двух других групп (№№ 1 и 2). Для этой группы условного контроля №3 также характерен дефицит по ликопину, β -каротину и по суммарным каротиноидам. Однако между контрольными группами №№ 3 и 4 имеются и отличия: у более молодых мужчин (группа №4) дефицит является более выраженным по β -каротину, а именно у 18 из 20 мужчин ($p > 0,05$ по t-критерию и $p < 0,01$ по критерию знаков), и особенно по суммарным каротиноидам у 19 из 20 мужчин ($p < 0,05$ и $< 0,01$ по двум критериям соответственно [3,16]), чем в группе №3 более старших пациентов. Возможно это связано с различиями в их образе жизни и питания. Аналогичные некоторые различия между рассматриваемыми контрольными группами по содержанию в крови микроэлементов мы представили в предыдущем нашем сообщении: группы №№ 3 и 4 отличаются статистически достоверно по концентрации в крови селена, германия и кремния [9].

Как и в 1-м цикле работы, достоверных различий уровня витамина А в сыворотке крови у обследованных лиц всех четырех изученных групп зарегистрировано не было. Содержание витамина Е-антиоксиданта достоверно снижено у больных с РПЖ по сравнению с контрольной группой №3 ($p < 0,05$).

В то же время концентрация в крови водорастворимого антиоксиданта — витамина С была понижена у пациентов всех групп (№№ 1,2,3.), т.е. при РПЖ, ПИН ВС, ПИН НС+ДГПЖ+ХП. Статистически достоверным ($p < 0,05$) этот дефицит выявлялся при ПИН ВС (рис.1).

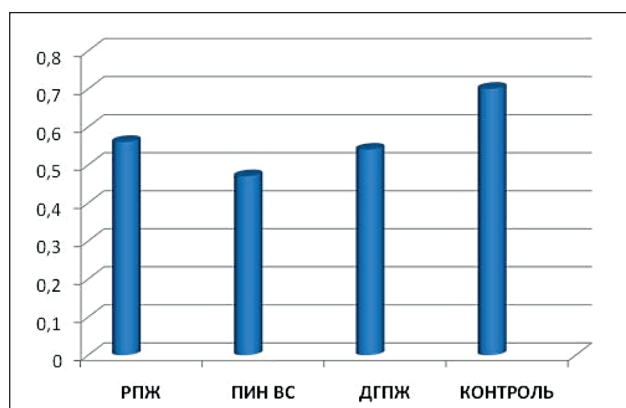


Рис 1. Содержание витамина С в крови пациентов (мг/дл)

Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются показателями интенсивности перекисных процессов, которые могут быть индукторами канцерогенеза. По нашим данным, повышенный уровень в крови первичных (начальных) продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов выявлен у тех же трех групп пациентов (№№ 1,2,3), у которых уменьшен витамин С. Статистически достоверным ($p < 0,01$) является повышение диеновых конъюгатов (по отношению к контрольной группе №4) при РПЖ, ПИН ВС и при доброкачественной онкопатологии простаты (группа №3) (рис.2). По другому показателю ПОЛ — по малоновому диальдегиду отличий не выявлено. Отметим, что этот диальдегид является более поздним продуктом деградации ненасыщенных жирных кислот.

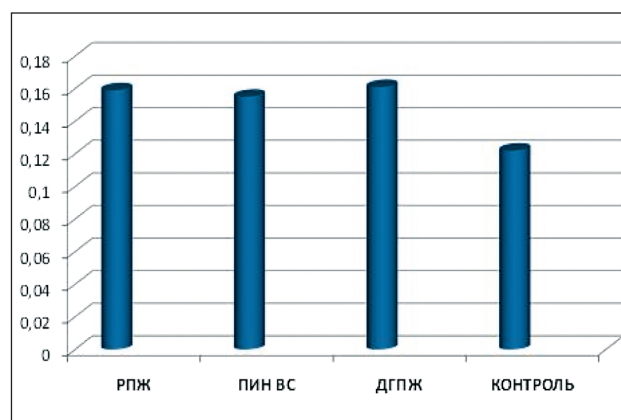


Рис 2. Концентрация диеновых конъюгатов в крови пациентов (в единицах оптической плотности)

Очень важной является оценка уровня ликопина, для которого получены определенные данные о его профилактическом эффекте в отношении РПЖ. Ликопин — это активный антиоксидант, нейтрализующий активные формы кислорода (синглетный кислород) и свободные радикалы. Он обладает антиканцерогенными, антиатерогенными и антимуtagenными свойствами. Ликопин является ациклическим каротиноидом (но не провитамином А) и его транс-форма содержится в томатах и в меньшей степени — в арбузах, абрикосах и розовых грейпфрутах. Термическая обработка томатов сопровождается превращением транс-изомера в цис-изомер, который лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте человека при наличии в пище жиров [8,18].

Обе контрольные группы пациентов не отличаются между собой по содержанию ликопина в крови, хотя этот уровень примерно в 2 раза ниже его нижнего значения нормальной концентрации в крови россиян [14]. На фоне такого дефицита ликопин еще больше снижен при ПИН ВС и особенно при РПЖ ($p < 0,05$) (рис.3).

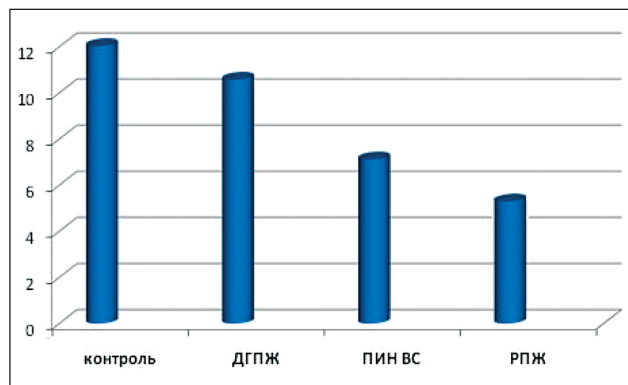


Рис 3. Уровни ликопина в крови пациентов (мкг/дл)

Результаты, полученные во втором цикле исследований по ликопину, витаминам С, А и Е, хорошо согласуются с данными первого цикла. Что касается других антиоксидантов — каротиноидов, то как уже указывалось, в контрольной группе №4 у более молодых пациентов обнаружен наиболее резкий их дефицит. Поэтому эта группа не может рассматриваться как контроль по отношению к больным (группы №№1,2,3). При сравнении с группой условного контроля №3 суммарные каротиноиды уменьшены при РПЖ ($p > 0,05$) и статистически достоверно при ПИН ВС ($p < 0,05$). По β -каротину различий между всеми четырьмя группами не выявлено.

Принципиально важно знать, как изменяются те или иные маркеры онкогенеза в процессе инициации, возникновения, становления и прогрессирования опухоли вплоть до ее метастазирования. В наших предыдущих работах мы пытались следовать по этому пути изучения РПЖ, имея возможность изучать одни и те же маркеры на стадиях

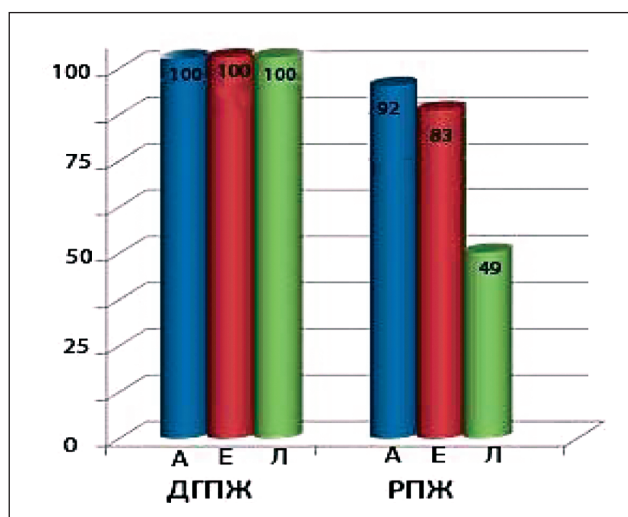


Рис 4. Различия между группой 1 (РПЖ) и группой 3 (ДГПЖ, ПИН НС, ХП) по содержанию (в процентах) в крови пациентов витамина А (А), витамина Е (Е) и ликопина (Л)

ДГПЖ → ПИН НС, ХП → ПИН ВС → локализованный РПЖ → метастатический РПЖ. Анализировали комплекс клинических показателей, гистологические особенности и сумму баллов по Глиссону в биоптатах опухолей или в операционных материалах, ДНК-плоидность, активность теломеразы, ПСА, микроэлементы, витамины, каротиноиды и продукты ПОЛ, а также появление ранних микрометастазов рака по обнаружению в крови простатических клеток, содержащих мРНК, кодирующую ПСА [1,2,6,7,9,11-13,15,17]. На основании результатов, представленных в настоящем и в предыдущем сообщении по изучению микроэлементов [9], можно в предварительном порядке сформулировать следующую тенденцию в изменении некоторых биохимических показателей в крови онкоурологических больных.

1. При раке простаты по сравнению с другими этапами онкогенеза или патологии железы (ПИН ВС, ПИН НС, ДГПЖ, ХП) и по сравнению со здоровыми людьми уменьшено содержание в крови ликопина, витаминов Е и А, германия (все — антиоксиданты) и увеличено содержание прооксиданта — алюминия и продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов. Рисунок 4 демонстрирует отчасти указанные изменения при РПЖ.

2. При простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН ВС), которую по многим источникам принято считать «предраком» [24], уменьшено по сравнению со здоровыми людьми и по сравнению со стадиями ПИН НС, ДГПЖ и ХП содержание в крови антиоксидантов (ликопина, витамина С, суммарных каротиноидов, германия) и увеличено содержание алюминия-прооксиданта и диеновых конъюгатов.

Представленную схему можно рассматривать пока только как тенденцию, требующую дальнейшей проверки, т.к. хотя в большинстве случаев указанные изменения статистически доказаны, но для некоторых показателей мы регистрировали лишь направленность отличий.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен сниженный уровень в крови ликопина, β -каротина и суммарных каротиноидов у большинства (90 — 95%) обследованных (в декабре-июне) практически здоровых мужчин в возрасте от 25 до 63 лет, проживающих в московском регионе и не имеющих выявленных признаков патологии предстательной железы. Обеспеченность организма этих обследованных мужчин витаминами-антиоксидантами А, Е и С находилась в пределах нормы.

2. Доказаны статистически достоверное пониженное содержание в крови антиоксидантов — ликопина и витамина Е и увеличенная концентрация

продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) у больных раком предстательной железы (РПЖ).

3. По содержанию в крови изученных витаминов, витаминоподобных веществ и продуктов ПОЛ различия между пациентами с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН ВС) и с РПЖ не найдены.

4. При сравнении с контрольными группами пациентов при ПИН ВС показано статистически достоверное уменьшение в крови витамина С и суммарных каротиноидов и увеличение диеновых конъюгатов.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Северин Е.С., Спиричев В.Б. и др. Сывороточные уровни витаминов, каротиноидов, макро- и микроэлементов, продуктов перекисного окисления липидов при заболеваниях простаты// Материалы XI съезда урологов России.-М.,2007.- С. 99-100.
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Винаров А.З. и др. Использование комплекса витаминов,антиоксидантов,фитострогенов у пациентов с ПИН ВС// Материалы пленума правления Российского общества урологов.-М.2009.-С.41-42.
3. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях// Л., Гос.изд.мед. литературы, 1962.-180с.
4. Бекетова Н.А., Карагодина З.В., Бутнару Д.В. и др. Особенности каротиноидного состава сыворотки крови и антиоксидантный статус пациентов с онкоурологическими заболеваниями// Материалы Всероссийского съезда диетологов и нутрициологов «Диетология: проблемы и горизонты».-М., 2006.- С. 11-11.
5. Бекетова Н.А., Бутнару Д.В., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность антиоксидантами пациентов с онкоурологическими заболеваниями//Материалы IV —ой Межрегиональной научно-практической конференции «Питание здорового и больного человека».-Санкт-Петербург, 2006.- С.19-20.
6. Бутнару Д.В., Зезеров Е.Г., Спиричев В.Б. и др. Витамины, каротиноиды и рак предстательной железы// Клиническая лабораторная диагностика.-2005, №9.- С.19-20.
7. Бутнару Д., Безруков Е., Спиричев В. и др. Роль антиоксидантов и продуктов перекисного окисления липидов при заболеваниях предстательной железы// Врач.-2006, №6.-С.24-26.
8. Газиев А.И. Ликопин — потенциальное средство профилактики рака и сердечно-сосудистой патологии// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.-2001.-№3.-С.3-11.
9. Глыбочко П.В., Бутнару Д.В., Зезеров Е.Г. и др. Микроэлементы при опухолях предстательной железы// Сеченовский вестник.-2011, №1 (в печати)
10. Зезеров Е.Г., Северин Е.С. «Простатические» калликреины, половые гормоны, инсулинподобные факторы роста — комплекс регуляторных элементов у мужчин и женщин при физиологических процессах и канцерогенезе// Вестник РАМН.-1999, №3.-С.49-56.
11. Зезеров Е.Г., Коваленко Н.А., Забежнская О.М. и др. Изучение клинической ценности определения активности теломеразы, ДНК-ploидности, содержания в крови витаминов, микроэлементов и мРНК ПСА-продуцирующих клеток для диагностики простатической интраэпителиальной неоплазии, рака предстательной железы и его микрометастазов// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.- 2005, №3.-С.44-54.
12. Зезеров Е.Г. Рак предстательной железы (молекулярно-биологические аспекты и диагностика)// Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития. Сборник научных трудов РАЕН.-М.,РАЕН.-2008,-С. 149-156.
13. Зезеров Е.Г., Поляковский К.А., Забежнская О.М. и др. Молекулярно-биологические маркеры простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН), рака предстательной железы (РПЖ) и его метастазов// Материалы VI международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность».-М., 2009.- С. 99-101.
14. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения// М.,2001.- Институт питания РАМН.- 68с.
15. Поляковский К.А., Зезеров Е.Г., Глухов А.И. и др. Теломераза как опухолевый маркер при простатической интраэпителиальной неоплазии// Молекулярная медицина.-2009, №6.-С.42-45.
16. Урбах В.Ю. Биометрические методы//М., Изд. «Наука».-1964.-415с.
17. Alyaev Y., Severin E., Spirichev V. et al. Differences in serum concentrations of vitamins E, C, A, lycopene, carotinoids, macro- and micro-elements, products of lipid peroxidation in various prostate lesions// Eur. Urology Suppl.-2005.- Vol.5, № 2.-P.167-167.
18. Bowen Ph., Chen L., Stacewicz-Sapuntzakis M. et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis// Exper. Biol. and Med.-2002.-Vol.227.-P. 886-893.
19. Donkena K.V., Yuan H., Young C.Y. Vitamin Bs, one carbon metabolism and prostate cancer// Mini Rev.Med. Chem.-2010.-Vol.10, № 14.-P.1385-1392.
20. Donkena K.V., Karnes R.J., Young C.Y. Vitamins and prostate cancer risk// Molecules.- 2010.-Vol.15, № 3.-P.1762-1783.
21. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature// J.Natl.Cancer Inst.-1999.-Vol.91, №4.- P.317-331.
22. Grant W.B. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality// Eur. Urology.-2004.-Vol. 45, № 3.-P.271-279.

23. *Hsing A.W., Comstock G.W., Abbey H.* et al. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer// J. Natl. Cancer Inst.-1990.- Vol. 82, № 11.-P.941-946.
24. *Joniau S., Goeman L., Pennings J.* et al. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management // Eur. Urol.-2005.-Vol. 48, № 3.-P.379-385.
25. *Kirsh V.A., Hayes R.B., Mayne S.T.* Supplemental and dietary vitamin E, β -carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk//J. Natl. Cancer Inst.-2006.-Vol.98, № 4.-P. 245-254.
26. *Ravery V.* Diet and chemoprevention of prostate cancer// Eur.Urology Suppl.-2004.-Vol.3, №3.-P.18-20.
27. *Reichman M.E., Hayes R.B., Ziegler R.G.* et al. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study// Cancer Res.-1990.-Vol. 50, № 8.-P.2311-2315.
28. *Stanford J.L., Damber J.E., Fair W.R.* et al. Epidemiology of prostate cancer// Prostate Cancer: 2nd International Consultation on Prostate Cancer. Eds. G.Marphy et al.- 1999.- P. 23-55.
29. *Venkitaraman R., Thomas K., Grace Ph.* et al. Serum micronutrient and antioxidant levels at baseline and the natural history of men with localised prostate cancer on active surveillance// Tumor biology.-2010.-Vol. 31, № 2.- P.97-102.

А.В. Решетников,
д.м.н., д.с.н., профессор, исп. директор МГ ФОМС,
зав. кафедрой социологии медицины, экономики
здравоохранения и медицинского страхования
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России»

Н.Н. Богачанская,
аспирант кафедры социологии медицины, экономики
здравоохранения и медицинского страхования
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.В. Павлов,
аспирант кафедры социологии медицины, экономики
здравоохранения и медицинского страхования
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.V. Reshetnikov,
MD, Doctor of sociology, prof., executive director
of the MC HIF, head of the chair of sociology
of medicine, economics of health and medical
insurance of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

N.N. Bogachanskaya,
post-graduate student of the chair of sociology
of medicine, economics of health and medical insurance
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

S.V. Pavlov,
post-graduate student of the chair of sociology of medicine,
economics of health and medical insurance
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

THE LEGISLATIVE CONTROL OF LIFE QUALITY OF HIV-INFECTED PEOPLE IN RUSSIAN FEDERATION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Вениаминович Решетников, заведующий кафедрой социологии медицины и экономики здравоохранения и медицинского страхования

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 2

Телефон: 8 (499) 246-12-03

E-mail: socmed-1mgmu@mail.ru

Аннотация. В статье отражена история формирования нормативно-правовой базы Российской Федерации, регламентирующей положение ВИЧ-инфицированных, начиная с репрессивных мер в 80-е годы XX века до достигнутых к настоящему моменту достаточно широкого перечня прав и социальных гарантий данной категории граждан.

Annotation. The article deals with the history of the formation of the legal and regulatory basis of the Russian Federation, which regulates the position of HIV-infected, starting with the repressive measures in the 80 years of the 20-th century and following the progress made up to the contemporary moment of time with quite a wide range of human rights and social guarantees which are given to that category of citizens.

Ключевые слова. ВИЧ-инфицированные, законодательство, права ВИЧ-инфицированных.

Key words. HIV-infected persons, the law, the rights of HIV-infected patients.

Мероприятия по обеспечению и защите прав ВИЧ-инфицированных, ведут к улучшению их качества жизни. Соблюдение права на полную и достоверную информацию о ВИЧ/СПИДе снижает риск передачи ВИЧ-инфекции и избавляет обще-

ство от распространенных предрассудков в отношении ВИЧ-инфицированных и путей передачи ВИЧ-инфекции.

Все международные документы, принятые с момента начала эпидемии, основаны на признании

того факта, что, соблюдение и защита прав ВИЧ-инфицированных, а также их родных и близких позволяют успешнее справляться с последствиями эпидемии, сдерживают темпы ее роста.

Российская Федерация прошла трудный путь по формированию нормативно-правовой базы, регламентирующей положение ВИЧ-инфицированных, включающей систему льгот и ограничений, защиту от дискриминации (1).

Первым официальным документом, в котором была сделана попытка формализовать отношения возможных ВИЧ-инфицированных с государственными органами здравоохранения, были «Временные указания о мерах предосторожности для работников медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь иностранным гражданам», указания были ведомственным актом Министерства здравоохранения СССР (далее МЗ СССР), но имели обязательную силу и носили межведомственный характер. Из названия акта следовало, что источником распространения ВИЧ могут быть иностранные граждане. В Указании сообщалось, что результаты эпидемиологических исследований, проведенных в США, показали, что основную часть больных составляют гомосексуалисты, наркоманы и больные гемофилией, получающие кровь и ее препараты. Основным путем передачи был обозначен половой, «прежде всего у гомосексуалистов», а также парентеральный и внутриутробный. Указанные положения подвели проблему регулирования распространения ВИЧ-инфекции под действовавшее уголовное и административное законодательство. Указания предписывали врачу, выявившему «подозрительного на наличие СПИД», проинформировать главного врача ЛПУ об указанном факте, а тот, был обязан немедленно сообщать о выявлении больного в Институт иммунологии МЗ СССР и МЗ РСФСР.

К правовой оценке этого документа можно подходить с двух сторон. С одной стороны, несомненно, создавались предпосылки для нарушения прав личности в связи не только с реальным, но даже с возможным наличием ВИЧ-инфекции. С другой, жесткие ограничения, как отмечалось в докладе на международной конференции по проблемам СПИДа в мае 1995 года, «сыграли роль в замедлении развития эпидемии в России. Россия ответила на угрозу эпидемии традиционным эпидемиологическим подходом, который включает обширный скрининг, отслеживание контактов, лечение и консультирование инфицированных».

10 июня 1985 г. был принят Приказ Минздрава СССР от N 776 «Об организации поиска больных СПИД и контроле доноров на наличие возбудителя СПИД», уточнивший цель государственной политики — поиск ВИЧ-позитивных, и предусматривавший ряд превентивных мер.

Уже в самом наименовании акта была допущена неточность. «Вируса СПИД» не существует, есть вирус иммунодефицита человека, в результате инфицирования которым и может развиваться заболевание, носящее название синдром приобретенного иммунодефицита.

Первым документом, содержащим официальный перечень лиц, подлежащих обязательному обследованию на наличие ВИЧ-инфекции в СССР, был совместный документ МЗ СССР и МВД СССР действующий с марта 1987 года — «Инструкция о порядке обследования работников органов внутренних дел, военнослужащих внутренних войск и спецконтингента на СПИД и проведение диспансерного наблюдения за лицами, инфицированными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» (2).

Инструкция установила, что основной задачей органов и учреждений здравоохранения и внутренних дел является выявление лиц, инфицированных ВИЧ, наблюдение за инфицированными, проведение мероприятий эпидемиологического надзора, препятствующих распространению СПИДа. Инструкция определила порядок взятия материалов для исследования на СПИД и перечень контингентов, подлежащих освидетельствованию, в последующем перечень представителей групп повышенного риска был расширен и утвержден специальным письмом МЗ и МВД СССР. Согласно указанному документу, органы внутренних дел должны были направлять в органы здравоохранения списки следующих категорий граждан, с указанием места жительства и работы: наркоманов, употребляющих наркотики путем инъекций; лиц, судимых, за половые преступления, связанные с гомосексуализмом, а также занимающихся мужеложством; проституток.

С юридической точки зрения такая формулировка позволяла работникам правоохранительных органов относить к группе повышенного риска широкий круг лиц. Документ содержал положение о том, что источники получения списков медицинскими работниками оглашаться не будут, а обследование на ВИЧ будет проводиться под предлогом диспансеризации и других видов медицинского обследования. В случае уклонения представителей группы риска от обследования на ВИЧ, сотрудникам правоохранительных органов, предписывалось принимать меры к установлению их местонахождения, оказывать содействие органам здравоохранения в убеждении о необходимости явиться в лечебное учреждение на обследование «путем профилактической беседы без упоминания заболевания СПИД». При этом было заявлено, что «Право принудительного привода на медицинское обследование не предоставляется» и разглашению принимаемые меры не подлежат.

Первым законодательным актом СССР содержащим разъяснения о действиях в случае выявления

ВИЧ-инфицированного иностранного гражданина или его половых контактов с гражданами СССР был приказ МЗ СССР от 14 июля 1987 г. «О мерах при выявлении больного СПИДом». В документе предписывалось проведение «эпидемиологического расследования» с целью выявления ВИЧ-инфицированных иностранцев, контактных с другими лицами, которые подлежали обследованию на ВИЧ и дальнейшему диспансерному наблюдению. Если в отношении граждан СССР существовал фактически принудительный порядок госпитализации при ВИЧ-инфекции, то иностранных граждан можно было госпитализировать только с их согласия.

25 августа 1987 г. Президиумом Верховного Совета СССР был принят нормативно-правовой акт высшего органа государственной власти, регулирующий общественные отношения в сфере ВИЧ/СПИД — Указ «О мерах профилактики заражения вирусом СПИД» N 7612-XI, имевший силу закона. В преамбуле Указа подчеркивалось, что он принят «в целях охраны здоровья населения и предотвращения заражения вирусом СПИД на территории СССР, также учитывая важность принятия мер для эффективного международного сотрудничества по борьбе с этим заболеванием».

Указ отдавал приоритет интересам общественного здравоохранения и носил ограничительный характер в отношении прав личности. Вводилось обязательное медицинское освидетельствование на ВИЧ для отдельных категорий граждан с принудительным доставлением в медицинские учреждения в случаях уклонения от такого освидетельствования. Для иностранных граждан и лиц без гражданства предусматривалась возможность выдворения за пределы СССР. Устанавливалась и уголовная ответственность за заведомое постановление другого лица в опасность заражения и заражение ВИЧ-инфекцией. Данная норма законодательно закрепляла возможность многочисленных нарушений прав личности.

Заведомое поставление в опасность заражения СПИД предполагало уголовное наказание в виде лишения свободы на срок до пяти лет, а заражение другого лица, лицом знавшим о наличии у него ВИЧ-инфекции — наказание в виде лишения свободы на срок до восьми лет.

Во исполнение статьи 2 Указа Президиума Верховного Совета СССР «О мерах профилактики заражения вирусом СПИД» в УК РСФСР была введена статья 115.2 «Заражение заболеванием СПИД». Статья вновь повторила существенную неточность — заболеванием СПИД невозможно заразить, заразить можно только ВИЧ, а ВИЧ-инфекция не обязательно переходит в болезнь СПИД. В связи с этим, вероятность доказательства вины и возможность привлечения к уголовной ответственности практически невозможны.

Во исполнение рассматриваемого акта в сентябре 1988 г. была принята Межведомственная инструкция о порядке исполнения Указа Президиума Верховного Совета СССР «О мерах профилактики заражения вирусом СПИД», в части, касающейся иностранных граждан. Практически одновременно с Инструкцией МЗ СССР утвердил новые Правила медицинского освидетельствования на выявление заражения вирусом СПИД, которые не изменяли существовавший системы, а только более четко прописывали функции ведомства.

Изучение опыта правового регулирования распространности ВИЧ-инфекции свидетельствует о неоднозначности подходов к проблеме в разное время. Характерным является первоначальное неприятие возникающей ситуации и желание пойти по пути ограничения прав человека, как в повседневной жизни, так и на законодательном уровне (3).

В то же время при осознании необходимости конструктивного подхода в обществе возникают инициативы, направленные на формирование более взвешенного отношения к ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом лицам и детальной правовой регламентации связанных с этим правоотношений.

Первым актом, направленным на социальную защиту, реабилитацию и адаптацию ВИЧ-позитивных в России, было постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 20 июня 1988 года «О строительстве в 1990-91 гг. в г. Москве клинического корпуса на 300 коек для обследования больных СПИДом, а также предложение о передаче в ведение Минздрава РСФСР дома отдыха на 200 мест с перепрофилированием его в специализированный санаторий».

20 мая 1989 г. Совет Министров СССР принял постановление «О создании Межведомственного совета по научным проблемам СПИДа» — первого официального органа государства, наделенного правом принимать решения по вопросам разработки, координации и контроля за осуществлением программ научных исследований по СПИДу, а также распределения выделяемых на эти исследования финансовых ресурсов.

Права лиц, живущих с ВИЧ/СПИДом, впервые получили признание в отечественном законодательстве в Законе СССР «О профилактике заболевания СПИД» от 23 апреля 1990 г., принятом после выявления случаев заражения детей в результате небрежности медицинских работников, когда случаи ВИЧ-инфекции нельзя было рассматривать как единичные и попавшие в страну из-за ее пределов. Такие лица получили права на медицинскую и социальную помощь, бесплатный проезд к месту лечения и обратно, бесплатные лекарства при амбулаторном лечении и пенсионное обеспечение. В законе СССР содержалась и общая антидискриминационная норма, согласно которой не допуска-

лось увольнение с работы, отказ в приеме на работу, приеме в лечебные и учебные заведения, приеме детей в детские дошкольные учреждения, а также ущемление иных прав и ограничение законных интересов лиц с ВИЧ/СПИДом только на основании того, что они являются носителями вируса или больными СПИДом. Признавались также и права родных и близких ВИЧ-инфицированных. Заражение ВИЧ-инфекцией медицинских и фармацевтических работников при исполнении служебных обязанностей было отнесено к профессиональным заболеваниям.

Кроме того, в Законе были сохранены нормы об обязательном освидетельствовании, уголовной ответственности за заведомое поставление в опасность заражения и заражение СПИДом лицом, знавшим о наличии у него ВИЧ-инфекции, выдворении иностранных граждан и лиц без гражданства при отказе от освидетельствования. Вводилась норма об обязательном профилактическом наблюдении за ВИЧ-инфицированными. В ключевых демократических преобразованиях, происходивших в то время, Закон предусматривал применение медицинских мер принудительного характера лишь с санкции прокурора. Была предусмотрена и возможность административного либо судебного обжалования.

Закон декларировал право на медицинское освидетельствование на ВИЧ, в том числе, впервые, анонимно; обязанность уведомлять в письменной форме ВИЧ-позитивное лицо о необходимости соблюдения мер предупреждения распространения ВИЧ-инфекции и уголовной ответственности за заражение и поставление в опасность заражения ВИЧ; возможность обжаловать действия по рассматриваемому вопросу в суде; обязанность медицинских работников и других лиц сохранять в тайне сведения о проведении освидетельствования на ВИЧ и его результаты. Гражданам СССР, заражение которых произошло в результате выполнения медицинских манипуляций, Законом устанавливается пенсионное обеспечение.

03 сентября 1990 г. Правительством СССР было принято постановление «О Правительственной комиссии по борьбе с заболеванием СПИД в СССР». На Комиссию были возложены функции по координации внешней и внутренней политики СССР по вопросам, связанным с распространением ВИЧ-инфекции, оказанию медицинской помощи ВИЧ-позитивным, организации социальной защиты больных ВИЧ/СПИД и лиц, работающих с материалами, содержащими ВИЧ. После распада СССР функцию Правительственной комиссии по борьбе с заболеванием СПИД в РФ безосновательно возложил на себя Минздравмедпром России, став фактически монополистом в решении проблем ВИЧ/СПИД.

Во исполнение Закона Совет Министров СССР 18 сентября 1990 г. принял Постановление «О мерах по обеспечению социальной защищенности лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека или больных СПИДом». Постановление гарантировало: установление для ВИЧ-положительных и больных СПИДом детей до 16 лет государственного пособия в размере минимальной заработной платы; сохранение за одним из родителей в случае расторжения им трудового договора в связи с уходом за ВИЧ-положительным ребенком в возрасте до 16 лет непрерывного трудового стажа для исчисления пособия по временной нетрудоспособности; организацию для ВИЧ-положительных детей и подростков, находящихся в клиниках, реабилитационных центрах и в домашних условиях, бесплатный отпуск лекарств для лечения в амбулаторных условиях; возмещение расходов на бесплатный проезд к месту лечения и обратно.

Важно, что именно в этом Постановлении, впервые, в законодательной практике СССР, средства массовой информации предлагалось расширить работу не только по пропаганде профилактики СПИДа, но и по воспитанию у населения милосердного отношения к лицам, зараженным ВИЧ и больным СПИДом.

Постановление предписывало компетентным органам государства внести предложения по обязательному государственному страхованию работников здравоохранения, имеющих риск инфицирования ВИЧ. Во исполнение указанного пункта было принято постановление Кабинета Министров СССР от 26 апреля 1991 г. «О государственном обязательном страховании работников, занятых оказанием медицинской помощи населению, проведении научных исследований по проблемам вирусологии и производством вирусных препаратов, на случай инфицирования вирусом иммунодефицита человека при исполнении ими служебных обязанностей, а также наступления в связи с этим инвалидности или смерти от СПИДа», которое вводило льготы и компенсации для медиков, обслуживающих ВИЧ-положительных.

В связи с экономическими затруднениями вопрос правового обеспечения социальной защиты ВИЧ-инфицированных в РФ в период 1991-1993 гг. также находил решение. Постановлением Совета Министров РСФСР от 20 марта 1991 г. «О реформе розничных цен и социальной защите населения РСФСР» с 1 января 1992 г. ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом было установлено социальное пособие и компенсационные выплаты. Указом Президента РФ от 5 февраля 1993 года «О размерах социальных пособий и комиссионных выплат семьям с детьми и другим категориям граждан» на ВИЧ-положительных детей в возрасте до 16 лет с 1 февраля 1993 г. было установлено социальное пособие.

30 марта 1995 г. был принят Федеральный закон N 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)». Можно говорить, что Федеральный закон — Закон о СПИДе, полностью соответствовал декларируемым международным стандартам в области профилактики, лечения и обеспечения прав и интересов ВИЧ-инфицированных.

Гражданам России Законом гарантируется доступность добровольного медицинского освидетельствования для выявления ВИЧ-инфекции, в том числе и анонимного с предварительным и последующим консультированием и обеспечением безопасности такого медицинского освидетельствования как для освидетельствуемого, так и для лица, проводящего освидетельствование.

Помимо декларируемых общегражданских прав в Законе сформулированы положения о социальной поддержке ВИЧ-инфицированных лиц и членов их семей. В соответствии с ними не допускаются увольнение с работы, отказ в приеме на работу, отказ в приеме в образовательные учреждения и учреждения, оказывающие медицинскую помощь, а также ограничение иных прав и законных интересов ВИЧ-инфицированных на основании наличия у них ВИЧ-инфекции, равно как и ограничение жилищных и иных прав и законных интересов членов семей ВИЧ-инфицированных.

Следует особо подчеркнуть, что в Законе отсутствует норма, предусматривающая возможность оказания медицинской помощи (освидетельствование, наблюдение, лечение) без согласия лица на основании ВИЧ-инфицированности. При этом лишь реализация пациентом права на отказ от освидетельствования на ВИЧ может явиться основанием для ограничения его в иных правах. Законодательно закреплено требование, согласно которому иностранным гражданам и лицам без гражданства, прибывающим в РФ на срок свыше трех месяцев, виза может быть выдана при условии предъявления ими сертификата об отсутствии у них ВИЧ-инфекции. В случае выявления заболевания у иностранного гражданина или лица без гражданства предусмотрено их депортация.

Наличие у лица любого заболевания, представляющего опасность для окружающих, может явиться основанием для ограничения в правах как законного и обоснованного характера, так и дискриминации. ВИЧ-инфекция в этом смысле не является исключением. Основные проблемы лиц с положительным ВИЧ-статусом касаются реализации права на труд, получения профессионального образования и медицинскую помощь.

Часть 3 ст. 55 Конституции РФ провозглашает, что права и свободы человека и гражданина могут быть ограничены федеральным законом только в

той мере, в какой это необходимо в целях защиты основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны страны и безопасности государства.

Ст. 9 Закона о СПИДе вводит категорию лиц, права которых могут быть ограничены, — «лица, отказавшиеся от обязательного медицинского освидетельствования». Обязательному медицинскому освидетельствованию подлежат доноры крови, биологических жидкостей, органов и тканей, работники отдельных профессий, производств, предприятий, учреждений и организаций, перечень которых утверждается Правительством РФ, при проведении обязательных предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров.

Постановлениями Правительства РФ от 13 октября 1995 г. N 1017 и 28 февраля 1996 г. N 221 были утверждены «Правила проведения обязательного медицинского освидетельствования на выявление вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)» и «Правила обязательного медицинского освидетельствования лиц, находящихся в местах лишения свободы, на выявление вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)» соответственно. Обязательность освидетельствования лиц, претендующих на занятие указанных должностей или их занимающих, обоснована необходимостью знать, — заразился работник ВИЧ в связи с выполнением профессиональных обязанностей либо заражение произошло ранее. Уклонение от освидетельствования может служить основанием для отказа в приеме на работу, переводе на другую работу, применении дисциплинарного взыскания, а к лицам, находящимся в местах лишения свободы, — мер, применяемых в случае нарушения режима. Данное ограничение прав при поступлении на работу не связано с защитой иных лиц от заражения.

Обязательное медицинское освидетельствование и категория «лица, отказавшиеся от обязательного медицинского освидетельствования» в контексте Закона о СПИДе являются лишь частностью по отношению к общему правилу для лиц, претендующих на работу с особыми условиями труда, установленному Трудовым кодексом РФ для ряда профессий и производств.

Во многих случаях производным от ограничения возможности трудоустройства лица с диагнозом ВИЧ-инфекция является ограничение в получении профессионального образования. По установленной практике перед поступлением в учебное заведение абитуриент проходит предварительный медицинский осмотр с оформлением заключения. При этом лицу может быть отказано в получении образования по специальности, трудоустройство по которой в дальнейшем может быть ему противопоказано по состоянию здоровья. Такое ограничение

является необоснованным. В соответствии со ст. 11 Федерального закона от 22 августа 1996 г. № 125-ФЗ «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» имеет значение лишь заключение МСЭК о возможности обучения в вузе. По аналогии данный порядок можно распространить и на иные образовательные учреждения.

В 2003 г. был создан национальный коллективный координационный и совещательный орган — Страновой Координационный Механизм по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИД и туберкулеза в России (СКМ). В 2006 году на заседаниях СКМ был одобрен проект Национальной концепции противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации, в которой особо выделены права ВИЧ-инфицированных, как важный аспект противодействия эпидемии. Концепция включает такой принцип как полное равенство людей, живущих с ВИЧ и больных СПИДом, в области получения образования, трудоустройства, получения социальных благ и медицинских услуг. В Концепции подчеркивается, что мероприятия по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции и преодолению негативных последствий такого распространения основаны на уважении к правам человека. Подчеркивается важность проведения просветительских кампаний, в которые должны включаться элементы борьбы с дискриминацией людей, пострадавших от эпидемии, и уязвимых групп. Однако, «Национальная концепция противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации» не стала нормативным документом, она не налагает никаких обязанностей, не имеет механизмов реализации, финансирования, контроля и т.п. инструментов осуществления.

С 1 января 2008 г. вступили в силу отдельные изменения, внесенные в Федеральный Закон «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)». На первый взгляд, они кажутся несущественными, но эти изменения являются насущными и ориентированы на развитие позитивных правоотношений в сфере ВИЧ.

В преамбуле Закона исключен текст о неизлечимости и неотвратимом исходе заболевания, в связи с достаточной эффективностью современной ВА-

АРТ. Теперь при различных судебных спорах, связанных с ВИЧ, другая сторона не может ссылаться на этот текст, который мог способствовать дискриминации прав и социальных возможностей людей, живущих с ВИЧ. Это означает возможность страхования жизни ВИЧ-положительных (в будущем), также дает возможность защиты своего права на долгую и продуктивную работу в организации. Таким образом, сделана попытка уравнивать людей, живущих с ВИЧ, и прочих граждан РФ.

Таким образом, Российская система правового регулирования ВИЧ-инфицированности как медико-социального явления прошла длительный путь преобразований, преодолев репрессивный подход по отношению к инфицированным лицам и предоставив им на современном этапе широкий перечень прав и социальных гарантий. Однако, отсутствие четких критериев на уровне подзаконных актов и единообразия практического подхода в реализации правовых гарантий является почвой для нарушения прав ВИЧ-инфицированных.

Законодательство в области ВИЧ/СПИДа должно в равной степени учитывать как общественные интересы, так и интересы граждан, но на практике это происходит далеко не всегда, и конфликтов избежать не удастся. Применение ограничительных мер, что традиционно и в известной степени необходимо для эффективной борьбы с эпидемиями инфекционных заболеваний неизбежно ставит интересы обеспечения здоровья населения впереди интересов личности. Для достижения баланса между этими интересами требуется дальнейшее реформирование законодательной базы.

Список литературы

1. Тюков Ю.А., Ларин А.Б. Вопросы правового положения ВИЧ-инфицированных лиц, Медицинское право, №3, 2007.
2. Демидов А. Государственно-правовое регулирование распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» <http://www.svclub.ru/?an=gosudar>
3. Хаитов Р.М., Решетников А.В., Сидорович И.Г., Карамов Э.В., Гудима Г.О. Клинические испытания первой отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009, 672 с.

Е.А. Арианова,
аспирант кафедры фармацевтической химии
с курсом токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.Н. Богачук,
аспирант кафедры фармацевтической химии
с курсом токсикологической химии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

О.И. Передеряев,
к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии
с курсом токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

E.A. Arianova,
post-graduate student of the chair of pharmaceutical
chemistry with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

M.N. Bogachuk,
post-graduate student of the chair of pharmaceutical
chemistry with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

O.I. Perederyaev,
PhD, lecturer of the chair of pharmaceutical chemistry
with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

THE METHODS OF ASSESSMENT OF QUALITY AND SAFETY OF MEDICAMENTS ON THE BASIS OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Олег Игоревич Передеряев, доцент кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии

Адрес: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691-13-92

E-mail: pharma@bk.ru

Аннотация. Рассмотреть наиболее актуальные методы качественного и количественного определения низкомолекулярного гепарина, а также анализ его некоторых примесей.

Annotation. To consider the methods for assessing quality and safety of drugs on the basis of low molecular weight heparin.

Ключевые слова. Гепарин, низкомолекулярный гепарин, препараты низкомолекулярного гепарина, высокоэффективная жидкостная хроматография, капиллярный электрофорез, капиллярный зональный электрофорез.

Key words. Heparin, low molecular weight heparin, low molecular weight heparin drugs, high-performance liquid chromatography, capillary electrophoresis, capillary zone electrophoresis.

ВЫВОДЫ

Лекарственные средства на основе низкомолекулярных гепаринов находят все более широкое применение для профилактики и лечения тромбозов, а также нарушений микроциркуляции крови. В связи с этим на рынке наблюдается тенденция к увеличению числа таких лекарственных средств, в том числе за счет препаратов дженериков, что обуславливает необходимость создания комплексного подхода к оценке их качества и безопасности

Профилактика и лечение тромбозов, а также нарушение микроциркуляции имеют важное значение для клинической практики в связи с ростом числа больных с заболеваниями, сопровождающимися тромбозами и эмболиями. К подобным заболеваниям относятся инфаркт миокарда, тромбозы сосудов конечностей, мозга, легких, глаз и др. Для лечения подобных заболеваний возникает необходимость назначения антикоагулянтов, в том числе таких, как гепарин и его производные.

Низкомолекулярные гепарины представляют собой смесь полимеров высокосульфированных мукополисахаридов, состоящих из последовательно чередующихся остатков D-глюкоронат 2-сульфата и N-ацетилглюкозамин-6-сульфат (соединенных связью 1-4), имеющих диапазон молекулярных масс от 5000 до 40000 Да. Такая структура представляет собой сложный объект для качественного и количественного анализа и способствует возможному загрязнению сходными по структуре и свойствам примесями, которые сложно обнаружить.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Методы оценки подлинности низкомолекулярных гепаринов

Если рассматривать фармакопейные методы исследования НМГ, то наиболее подробно методы определения подлинности низкомолекулярных гепаринов представлены в Европейской и Британской фармакопеях. В отношении данных препаратов оба нормативных документа очень схожи. Общая статья на низкомолекулярные гепарины в разделе определения подлинности предусматривает использование ядерно-магнитного резонанса, соотношение активностей анти-фактора Ха к анти-фактору II-a, эксклюзионную хроматографию и испытания на натрий или кальций (в зависимости от препарата). В то же время соотношение активностей анти-фактора Ха к анти-фактору II-a и эксклюзионная хроматография являются количественными методами.

В других источниках можно встретить спектрофотометрические методики, а также методики, основанные на высокоэффективной жидкостной хроматографии и капиллярном электрофорезе.

1. *Спектрофотометрические методы.* Существует методика определения гепарина в области длин волн 200–300 нм [1]. Этот метод используют в качестве дополнительного метода определения подлинности субстанций НМГ.

2. *Методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).* В фармакопейных исследованиях, как правило, используют эксклюзионный вариант ВЭЖХ для определения диапазона молекулярных масс НМГ.

В литературе можно найти и другие подходы. Так, авторы работы [2] описывают метод определения подлинности и молекулярно-массового распределения НМГ с помощью метода ион-парной обращенно-фазовой ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием.

В работе [3] для анализа низкомолекулярных гепаринов использовали обращенную анионную

хроматографию с модификацией неподвижной фазы цетилтриметил аммонием. НМГ предварительно химически или ферментативно деполимеризовали.

В статье [4] авторы предлагают для анализа НМГ комбинацию двух методов: анионообменную ВЭЖХ и электрофорез в полиакриламидном геле. С помощью такого сочетания методов была показана возможность определения отдельных структурных остатков НМГ.

В работе [5] предлагается метод эксклюзионной хроматографии для разделения различных фракций НМГ и дальнейшего их анализа с помощью обращенно-фазовой ион-парной ВЭЖХ с масс-детектированием.

Авторы статьи [6] исследовали влияние высокого и низкого давления на степень разделения НМГ в эксклюзионной хроматографии. Показано, что оптимальные условия разделения создавались при высоком давлении (20–30 Бар).

3. *Методы капиллярного электрофореза.* Очень большое распространение среди методов анализа НМГ имеет капиллярный электрофорез (КЭ), который пока не находит широкого применения в фармакопейных исследованиях. Как правило, КЭ позволяет определить в препаратах низкомолекулярного гепарина различные полисахаридные остатки.

Авторы статьи [8] предлагают использовать метод капиллярного электрофореза для количественной оценки содержания в препаратах НМГ сульфат ионов. Также на электрофореграммах были хорошо отделимы фосфат ионы (они использовались в качестве внутреннего стандарта) и хлорид ионы

Встречается описание метода гель-электрофореза для анализа НМГ. Например, описывают [9] метод анализа олигосахаридов в градиентном полиакриламидном гель-электрофорезе. Анализ полисахаридного состава производили методом одномерного электрофореза в градиентном геле (12/25%), что позволило разделить как низкомолекулярные остатки, так и высокомолекулярные остатки. Электрофорез делали при различном токе: 250, 500 и 1000 В. Окраску осуществляли красителем азур А (Azure A). В результате была получена электрофореграмма с изображением полос полисахаридов различной массой.

4. *Биологические методы.* Широко применяются в Европейской и Британской фармакопеях для подтверждения качества НМГ. В этом случае проводят определение соотношения активности антифактора Ха к активности антифактора IIa, что является биологическим показателем антитромботической активности.

Определение примесей в низкомолекулярных гепаринах

Наиболее существенным показателем качества низкомолекулярного гепарина является анализ сопутствующих примесей. В зарубежных фармакопеях нормируется содержание свободного азота, кальция, натрия, соотношение сульфат ионов к карбоксилат ионам, тяжелые металлы и бактериальные эндотоксины, а также потеря в массе при высушивании.

Препараты НМГ в качестве дженериков производятся во многих странах мира. В данной ситуации встает вопрос о единых подходах к контролю качества и безопасности НМГ, а также способов его производства. В частности, существующие различия в используемых стандартах могут привести к определению в составе препаратов НМГ различных компонентов [7].

Так, наиболее известный случай загрязнения связан с обнаружением примеси хондроитин сульфата в препаратах НМГ, в частности, в Китае на ранних стадиях производства в лекарственное средство попал хондроитин-сульфат. Контроль НМГ на наличие этого вещества не был предусмотрен спецификацией качества на гепарин. В итоге, по данным статьи [23], от подобного загрязнения умерло 238 пациентов в США. С помощью ЯМР-спектроскопии в препаратах НМГ были определены примеси высокосульфированного хондроитин-сульфата, дерматан-сульфата, хондроитин-сульфата А и С; у 94 из 145 образцов было повышенное содержание этанола до 9,5%. Также обнаружены ацетон и муравьиная кислота (0,04%), ацетат натрия и метанол (0,5%) [10].

Сегодня в России обязательно нормируется содержание высокосульфированного хондроитина в препаратах инъекционной формы гепарина. Разработаны и предложены две методики идентификации данной примеси — капиллярный электрофорез в свободном растворе (зональный капиллярный электрофорез) и ¹H-ЯМР-спектроскопия. Однако допускается присутствие дерматан-сульфата.

В мировой литературе описано достаточно много способов обнаружения хондроитин сульфата в препаратах низкомолекулярного гепарина.

В одной из статей [11] описаны способы разделения хондроитин-сульфата и гепарина методами капиллярного электрофореза и анионообменной хроматографии. ВЭЖХ предлагается проводить в условиях градиентной подвижной фазы воды и 20 mM Трис с 2,5 M натрия хлорида, доведенного до pH = 3 ортофосфорной кислотой. Для разделения хондроитинсульфата и гепарин-сульфата использовали фосфатный буфер. Детектирование производили при длине волны 200 нм.

Сходная методика определения хондроитин-сульфата и дерматан-сульфата в гепарин-сульфате методом ВЭЖХ предложена авторами работы [12]. Была предложена колонка Dionex IonPac® AS11-НС, подвижная фаза градиент вода / натрия хлорид с 20 mM Трис и детектирование при 215 нм.

Также в литературе описан опыт использования ЯМР метода для определения высокосульфированного хондроитин-сульфата в препаратах НМГ [13].

Количественное определение НМГ в зарубежных фармакопеях проводится при помощи метода эксклюзионной ВЭЖХ и определения соотношения активности антифактора Ха к антифактору Па. Однако количественное определение может быть проведено и с помощью методов капиллярного электрофореза и других вариантов ВЭЖХ.

ВЫВОДЫ

С учетом возрастающей актуальности НМГ проблемам оценки их качества и безопасности посвящено множество работ. Однако, рассматривая используемые методики, необходимо отметить, что в каждом случае существуют свои задачи и ограничения, что обуславливает отсутствие единых подходов для оценки их качества и безопасности НМГ.

Для анализа НМГ можно выделить несколько наиболее перспективных методов: ВЭЖХ и капиллярный электрофорез для качественного и количественного определения как НМГ, так и примесей в нем; биологические методы для оценки подлинности и количественного определения НМГ.

Анализ научных публикаций показывает, что состав НМГ и возможных примесей не изучен полностью. Особую тревогу вызывает то обстоятельство, что на окончательный состав лекарственных средств на основе НМГ влияет как источник его получения, так и способ переработки. В частности разнообразие сырья и методов получения НМГ способствуют появлению большого числа трудноопределяемых примесей. Это приводит к необходимости создания комплексного подхода к оценке качества и безопасности НМГ, включающего в себя качественный и количественный анализ НМГ, его биологическую активность, а также анализ известных и возможных примесей.

Список литературы

1. Селеменев В.Ф., Хохлова О.Н., Хохлов В.Ю., Щербинин Р.Л. Определение гепарина спектрофотометрическим и фотоколориметрическим методами // Химико-фармацевтический журнал. 1999. № 8. С.47–48.
2. Rahul P. Patel, Christian Narkowicz, Glenn A. Jacobson. Effective reversed-phase ion pair high-performance liquid chromatography method for the separation and character-

- ization of intact low-molecular-weight heparins // *Analytical Biochemistry*. 2009. V.387. P. 113–121.
3. *Pierre A.J. Mourier, Christian Viskov*. Chromatographic analysis and sequencing approach of heparin oligosaccharides using cetyltrimethylammonium dynamically coated stationary phases // *Analytical Biochemistry*. 2004. V. 332. P. 299–313.
4. *Romain R. VIVE, Sarah GOODGER and David A. PYE* // Combined strong anion-exchange HPLC and PAGE approach for the purification of heparan sulphate oligosaccharides // *Biochem. J.* 2001. V.354. P.141–147.
5. *Stacie L. Eldridge, Albert K. Korir, Sarah M. Gutierrez et al.* Heterogeneity of depolymerized heparin SEC fractions: to pool or not to pool? // *Carbohydrate Research*. 2008. V. 343. P. 2963–2970.
6. *Andr'e Ziegler, Joseph Zaia*. Size-exclusion chromatography of heparin oligosaccharides at high and low pressure. // *Journal of Chromatography B*. 2006. V. 837. P. 76–86.
7. *Timothy King J., Umesh R. Desai*. A capillary electrophoretic method for fingerprinting low molecular weight heparins // *Analytical Biochemistry*. 2008. V. 380. P. 229–234.
8. *Peter Mikus, Iva Valaskova, Emil Havranek*. Analytical characterization of heparin by capillary zone electrophoresis with conductivity detection and polymeric buffer additives // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. V. 36. P. 441–446.
9. *Kevin G. RICE, Marry K. ROTTINK, Robert J. LINHARDT*. Fractionation of heparin-derived oligosaccharides by gradient polyacrylamide-gel electrophoresis // *Biochem.* 1987. V. 244. P. 512–522.
10. *Tanja Beyer, Magnus Matz, Daniela Brinz et al.* Composition of OSCS-contaminated heparin occurring in 2008 in batches on the German market // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. V. 40. Is. 4. P.297–304.
11. *David A. Keire, Michael L. Trehy, John C. Reepmeyer*. Analysis of crude heparin by ¹H NMR, capillary electrophoresis, and strong-anion-exchange-HPLC for contamination by over sulfated chondroitin sulfate // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010. V. 51. P. 921–926.
12. *Michael L. Trehy, John C. Reepmeyer, Richard E. Kolinski, Benjamin J. Westerberger, Lucinda F. Buhse*. Analysis of heparin sodium by SAX/HPLC for contaminants and impurities // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2009. V. 49. P. 670–673.
13. *Shawn Bairstow, Jeff McKee, Mark Nordhaus, Richard Johnson*. Identification of a simple and sensitive microplate method for the detection of oversulfated chondroitin sulfate in heparin products // *Analytical Biochemistry*. 2009. V. 388. P. 317–321.

Ю.В. Медведев,
ассистент кафедры фармацевтической и
токсикологической химии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова; сотрудник ООО «Технология
лекарств»

Г.В. Раменская,
д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой
фармацевтической химии с курсом токсикологической
химии, директор НИИ фармации Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

И.Е. Шохин,
к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической
химии с курсом токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
сотрудник ООО «Технология лекарств»

Т.А. Ярушок,
аспирант кафедры фармацевтической химии
с курсом токсикологической химии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова; сотрудник
ООО «Технология лекарств»

М.А. Шевелева,
к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической
химии с курсом токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.V. Medvedev,
assistant of the chair of pharmaceutical chemistry with
a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

G.V. Ramenskaya,
Doctor of pharmacy, prof., head of the chair
of pharmaceutical chemistry with a course
of toxicological chemistry of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

I.E. Shokhin,
PhD, assistant of the chair of pharmaceutical chemistry
with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

T.A. Yarushok,
post-graduate student of the chair
of pharmaceutical chemistry with a course
of toxicological chemistry of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

M.A. Sheveleva,
PhD, assistant of the chair of pharmaceutical chemistry
with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕНОФОВИРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРОЛИКОВ

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHODS FOR DETERMINATION OF TENOPHOVIR IN THE BLOOD PLASMA OF RABBITS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии
Адрес: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13, здание фармацевтического факультета, 3 этаж, кабинеты 35-45
(фармацевтическая химия, экология) 5 этаж, кабинеты 70-73, 77-88 (токсикологическая химия)
Телефон: 8 (495) 691-13-92
E-mail: pharma@bk.ru

Аннотация. В статье Медведева Ю.В., Раменской Г.В., Шохина И.Е., Ярушок Т.А., Шевелевой М.А. описана разработка и валидация методики определения тенофовира в плазме крови кроликов методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при 260 нм. Пробоподготовку плазмы крови проводили путем осаждения белков метанолом. Хроматографирование проводили на колонке Waters Atlantis T3 5 мкм, 4,6 x 150 мм, с предколонкой Waters Atlantis T3 5 мкм, 4,6 x 20 мм. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрил – фосфатный буферный раствор pH 5,70 (16:84), скорость потока 1,0 мл/мин. Калибровочная кривая имела линейную зависимость в диапазоне от 0,23 мкг/мл до 112,98 мкг/мл тенофовира в плазме. Прецизионность методики (RSD, %) составила от 6,08 % до 12,36 %; правильность методики (ε, %) составила от – 2,96 % до 14,55 %. Предел количественного определения составил 0,23 мкг/мл. Методика была применена для сравнительного фармакокинетического исследования препаратов тенофовира на кроликах.

Abstract:Annotation. describes development and validation of HPLC method with UV detection at 260 nm for determination of tenofovir in rabbit plasma. Plasma samples were treated by protein precipitation using methanol. HPLC analysis was performed on Waters Atlantis T3 column (5 μ m, 4,6 x 150 mm), with precolumn Waters Atlantis T3 (5 μ m, 4,6 x 20 mm). Acetonitrile –phosphate buffer pH 5.70 (16:84) at 1.0 mL/min was used as mobile phase. The standard curve was linear over the range 0.23 μ g/ml to 112,98 μ g/ml of tenofovir in plasma. Method precision (RSD, %) was 6.08 % to 12.36 % determined on spiked samples. The accuracy of the method (ϵ , %) was – 2.96 % to 14.55 %. The lower limit of quantification was 0.23 μ g/ml. The method was applied to preclinical pharmacokinetics study of tenofovir drug products in rabbits.

Ключевые слова. Тенофовир, плазма, кролики, ВЭЖХ.

Key words. Tenofovir, plasma, rabbits, HPLC, derivatization.

ВВЕДЕНИЕ

Тенофовир — аналог нуклеотида аденозина монофосфата, обладающий специфической ингибирующей активностью по отношению к обратной транскриптазе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2). Тенофовир обладает малой биодоступностью при пероральном употреблении, поэтому применяется в виде производного — тенофовира дизопроксил фумарата [1], обладающего большей биодоступностью. После попадания в кровоток тенофовира дизопроксил фумарат метаболизируется до тенофовира [2]. Структурная формула тенофовира дизопроксила фумарата приведена на Рисунке. 1.

Тенофовир введен в перечень ЖНВЛП 2012 г [3]. С учетом того, что одной из важнейших задач Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 г. является импортозамещение лекарственных средств [4], в ближайшее время можно ожидать развитие разработки и производства в России воспроизведенных ЛС из вышеупомянутого перечня, в том числе и тенофовира.

Разработан ряд методик определения содержания тенофовира в плазме добровольцев с помощью ВЭЖХ-МС [2, 5], и ВЭЖХ-УФ с применени-

ем твердофазной экстракции [1, 6], а также ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием после дериватизации хлорацетальдегидом [7]. ВЭЖХ-МС методики характеризуются высокой чувствительностью и селективностью, простой пробоподготовкой, включающей в себя только осаждение белков, однако не могут быть осуществлены в лабораториях без масс-спектрометров. ВЭЖХ-УФ методики позволяют получать высококонцентрированные пробы с малым содержанием балластных веществ, но в связи с применением твердофазной экстракции стоимость анализа существенно возрастает. ВЭЖХ методика, приведенная в [7] также трудоемка и предполагает работу с высокотоксичным хлорацетальдегидом. Учитывая большую концентрацию тенофовира в плазме кроликов по сравнению с концентрацией тенофовира в плазме добровольцев, существует возможность разработать методику без применения твердофазной экстракции, дериватизации или масс-спектрометрии, позволяющую оценить концентрацию тенофовира в плазме кроликов.

Целью нашего исследования являлась разработка методики определения тенофовира в плазме кроликов методом ВЭЖХ-УФ.

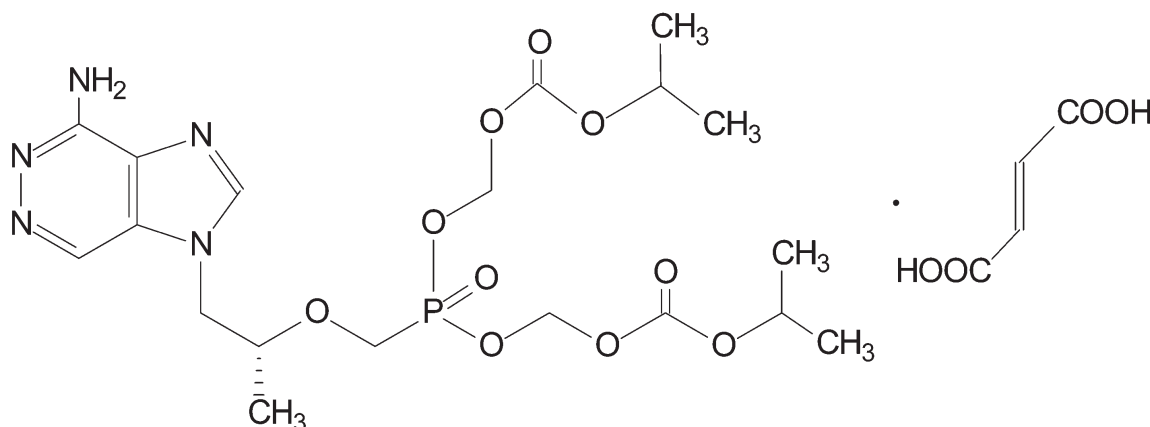


Рис. 1. Структурная формула тенофовира дизопроксила фумарата

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование

Хроматографическое разделение проводили на жидкостном хроматографе Waters Alliance e2695 (Waters, Сингапур) с диодноматричным детектором Waters 2998, дегазатором, термостатом колонок, термостатом проб, автоматизированным пробоотборником. Разделение проводили на колонке Waters Atlantis T3 5 мкм, 4,6 x 150 мм, с предколонкой Waters Atlantis T3 5 мкм, 4,6 x 20 мм при температуре термостата колонок 30°C. Ввод пробы осуществлялся автосамплером. Объем пробы 10 мкл. Скорость потока — 1 мл/мин. Идентификацию тенофовира на хроматограмме осуществляли путем сравнения со стандартом по времени удерживания и УФ-спектру в области от 200 нм до 400 нм.

Для пробоподготовки использовалось следующее оборудование: центрифуга Thermo Scientific, SL16 (США), pH — метр Mettler Toledo, FE20 (Швейцария), весы лабораторные Mettler Toledo, AL 204 (Швейцария), дозаторы переменного объема Ленпипет Дигитал 10 — 100 мкл и 1000 — 1000 мкл (Россия), вортекс-шейкер Heidolph, Reax top (Германия), термошейкер Biosan, TS-100 (Латвия). Для приготовления растворов использовалась вода деионизированная (Milli-Q Advantage A10, Millipore, Франция).

Образцы чистой и исследуемой плазмы крови кроликов хранили в морозильнике для плазмы Pozis, MM-180/20/35 (Россия) при температуре от — 35 °C до — 40 °C.

Реактивы

Во время исследований использовались следующие вещества: ацетонитрил марки Ultra Gradient Grade, вода деионизированная, хлористоводородная кислота х.ч., натрия гидроксид х.ч., калия дигидрофосфат х.ч., тетрабутиламмония хлорид (Sigma-Aldrich, кат. номер 86870-25G, Lot# BCBД 3578V).

Приготовление стандартных растворов

Поскольку у основных поставщиков химических реактивов тенофовир отсутствует в базе, его получали путем кислотного гидролиза стандартного раствора тенофовира дизопроксила фумарата. Стандартное вещество — тенофовира дизопроксил фумарат был получен от Zhejiang Tiantai Aurisco Pharmaceutical Co, Ltd (Китай), серия B2-100609.

Для приготовления исходного стандартного раствора 100 мг тенофовира дизопроксил фумарата вносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 70 мл 10 % раствора хлористоводородной кислоты и нагревали на водяной бане при температуре 95 °C в течение 1,5 ч при перемешивании. По-

сле охлаждения объем раствора доводили до метки 10 % раствором хлористоводородной кислоты. Концентрация тенофовира в полученном растворе составляла 451,9 мкг/мл. Стандартный раствор тенофовира использовали свежеприготовленным. Для приготовления рабочих растворов тенофовира производили разбавление стандартного раствора тенофовира водой деионизированной. Приготовленные рабочие растворы хранили в холодильнике при 2°C — 8°C в течение 30 дней.

Объекты исследования

Объекты исследования — плазма крови кроликов породы шиншилла.

Пробоподготовка

200 мкл плазмы крови кроликов (чистой, либо плазмы с предварительно прибавленным рабочим стандартным раствором тенофовира) вносили в центрифужные пробирки вместимостью 1,5 мл, прибавляли 50 мкл метанола, перемешивали на вортекс-шейкере в течение 1 мин встряхивали на шейкере при 1000 об/мин в течение 10 мин, и центрифугировали при 15200 об/мин в течение 10 минут. 160 мкл надосадочной жидкости переносили в хроматографические флаконы для микрообъемов.

Приготовленные пробы анализировали в течение суток.

Валидация методики определения тенофовира в плазме кроликов

Методика определения тенофовира в плазме кроликов была валидирована по следующим характеристикам: специфичность, линейность, предел количественного определения, прецизионность, правильность.

Результаты и их обсуждение

Условия хроматографического разделения

Учитывая химические и физико-химические свойства тенофовира были подобраны следующие условия для хроматографического разделения тенофовира: изократическое элюирование смесью ацетонитрил — фосфатный буферный раствор pH 5,70 (состава 5,44 г калия дигидрофосфата и 2,22 г тетрабутиламмония хлорида в 2000 мл воды) в соотношении 16 : 84. Время удерживания тенофовира в данных условиях составляло около 16 минут, общее время анализа — 20 минут. Детектирование тенофовира проводили на УФ детекторе при длине волны 260 нм.

Параметры пригодности хроматографической системы: эффективность хроматографической колонки по пику тенофовира: от 2100 до 2000 т.т., фактор асимметрии: около 1,25.

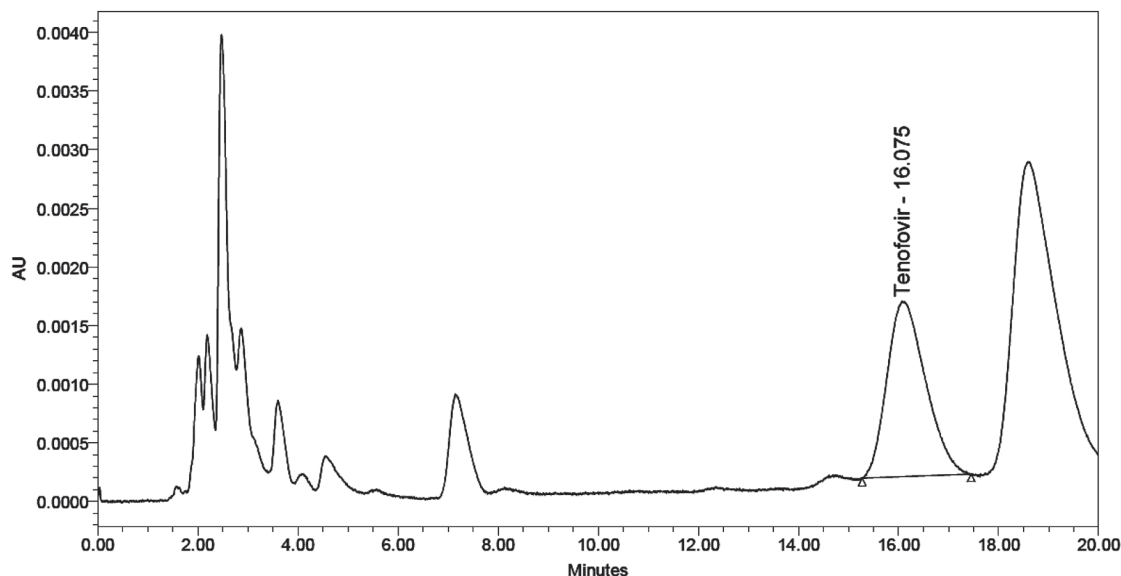


Рис. 2. Хроматограмма разделения тенофовира в плазме кролика

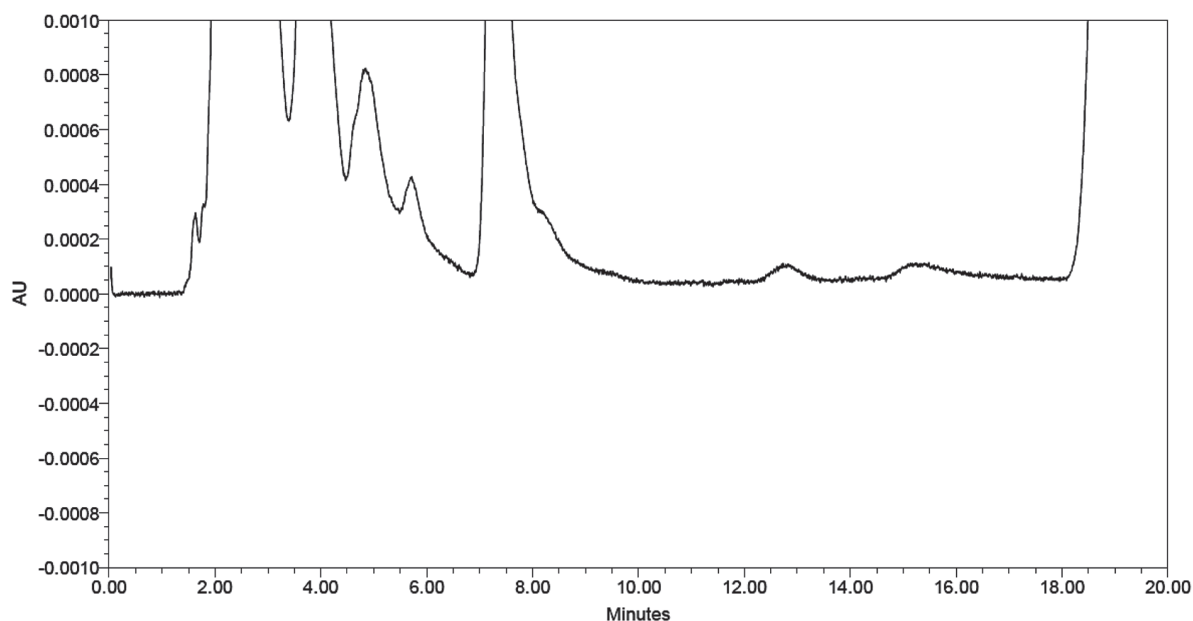


Рис. 3. Хроматограмма чистой плазмы кролика

В качестве примера разделения тенофовира в предложенных условиях на Рисунке 2 приведена хроматограмма плазмы кролика с прибавлением рабочего стандартного раствора тенофовира до концентрации 9,04 мкг/мл.

Определение специфичности

Для определения специфичности методики проводили анализ 6 образцов чистой плазмы, а также образцов чистой плазмы с прибавлением рабочего стандартного раствора.

На хроматограммах образцов чистой плазмы не наблюдалось пиков со временем удерживания, со-

ответствующем времени удерживания тенофовира. На Рисунке 3 приведена хроматограмма чистой плазмы кролика.

Определение линейности

Для определения линейности проводили анализ 6 проб чистой плазмы с прибавлением рабочего стандартного тенофовира до получения концентраций: 0,23 мкг/мл, 2,26 мкг/мл, 9,04 мкг/мл, 45,19 мкг/мл, 90,38 мкг/мл, 112,98 мкг/мл. Каждый раствор хроматографировали 3 раза. По полученным значениям был построен калибровочный график

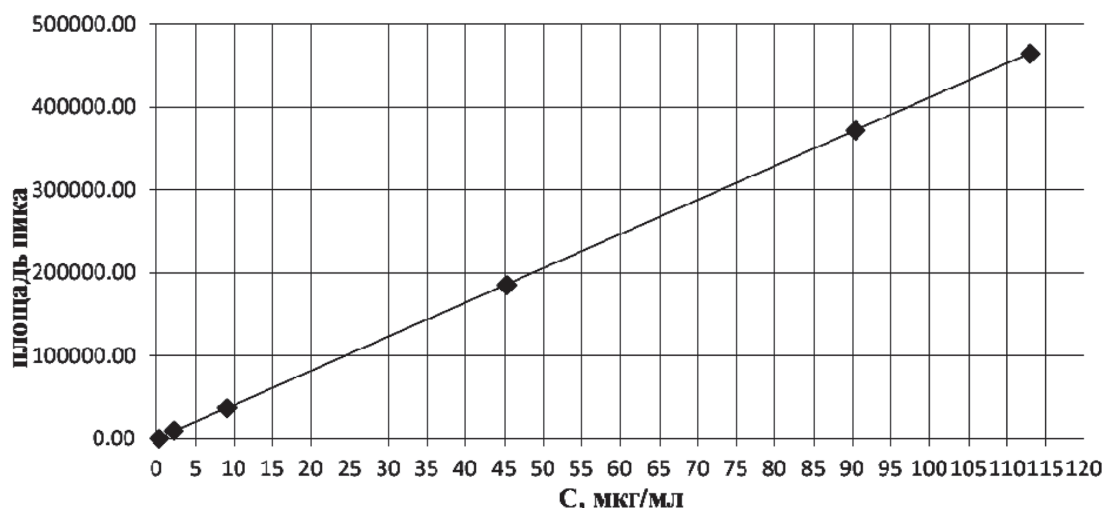


Рис. 4. Калибровочный график зависимости площади пика тенофовира от его концентрации в плазме крови

(коэффициент корреляции более 0,999), приведенный на Рисунке 4.

Отклонения концентраций калибровочных растворов, рассчитанных по уравнению линейной зависимости, от фактических значений, приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Отклонения концентраций калибровочных растворов от фактических значений

С факт, мкг/мл	0,23	2,26	9,04
С рассчит, мкг/мл	0,25	2,37	8,77
ε, %	8,7	4,9	-2,7
норма	не более 20 %	не более 15 %	

Полученные отклонения соответствуют нормам установленным в руководстве ЕМА по валидации биоаналитических методик (Guideline on validation of bioanalytical methods, 2009) [8].

Определение прецизионности и правильности методики

Для определения прецизионности и правильности проводили анализ 3 образцов чистой плазмы с прибавлением рабочего стандартного раствора тенофовира до получения концентраций: 0,23 мкг/мл, 2,26 мкг/мл, 9,04 мкг/мл. Каждый раствор хроматографировали 5 раз. Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ε, %), приведенные в Таблице 2.

Таблица 2

Правильность и прецизионность методики

введено (мкг/мл)	найдено (мкг/мл)	найдено (мкг/мл), среднее значение (n=5)	RSD, % (n=5)	ε, %
0,23	0,26	0,25	12,36	14,55
	0,28			
	0,20			
	0,27			
	0,25			
2,26	2,34	2,37	6,08	4,96
	2,51			
	2,15			
	2,37			
	2,49			
9,04	8,13	8,77	7,74	-2,96
	8,01			
	9,22			
	0,26			
	0,28			

Полученные величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ε, %) соответствуют нормам установленным в руководстве ЕМА. [6] (не более 20 % минимальной концентрации, не более 15 % — для остальных двух концентраций).

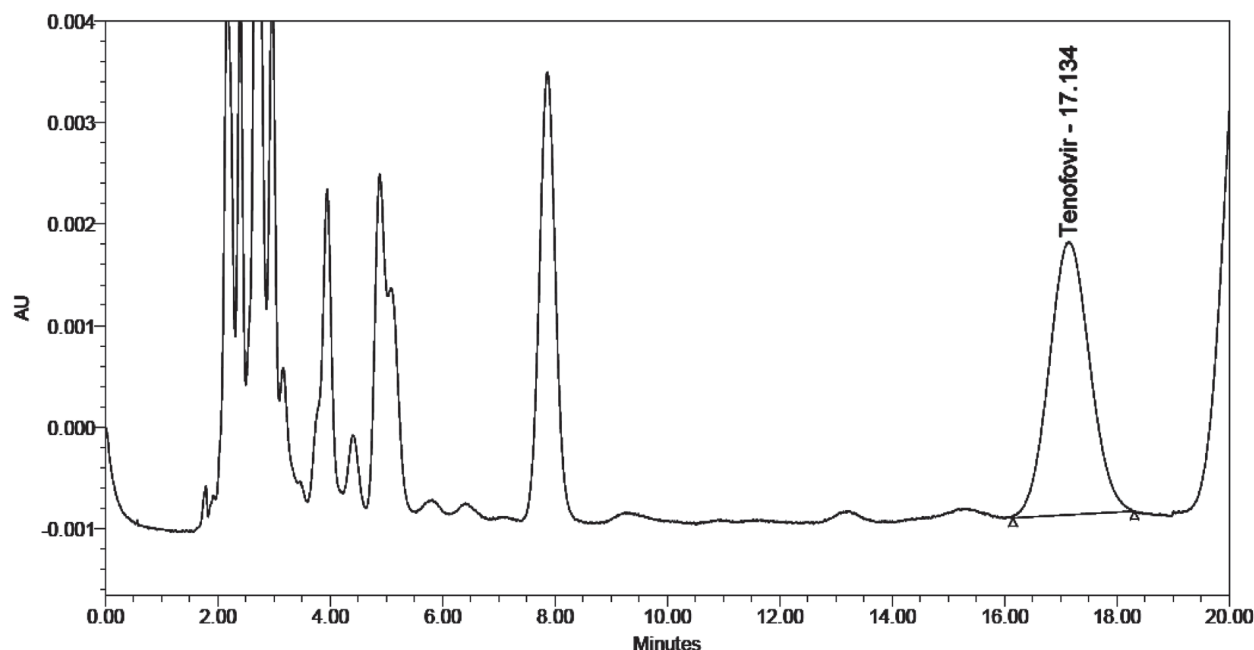


Рис. 5. Хроматограмма исследуемой плазмы кроликов (концентрация тенофовира 32,91 мкг/мл) спустя 1 ч после внутривенного приема препарата тенофовира (таб. 300 мг)

Предел количественного определения

Предел количественного определения (ПКО) методики определяли на основании данных линейности, правильности и прецизионности. За ПКО методики принималась минимальная концентрация тенофовира в плазме, для которой возможно определение тенофовира со значениями RSD и ϵ не более 20 % в диапазоне линейной зависимости. Предел количественного определения тенофовира с помощью разработанной методики составил 0,23 мкг/мл.

Применение к фармакокинетическим исследованиям

Разработанная методика была успешно применена для сравнительного фармакокинетического исследования препаратов тенофовира на кроликах. 6 кроликам породы шиншилла вводили внутривенно, натошак исследуемый препарат тенофовира и препарат сравнения. Отбор проб крови осуществляли из краевой ушной вены. До применения препарата отбиралась исходная проба крови (0 образец). Далее отбор крови производился через 0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после приема препарата. Кровь в количестве 1,5 мл отбирали в гепаринизированные центрифужные пробирки, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, отделяли плазмы и хранили при температуре -35°C до проведения анализа. Промежуток времени между отбором крови и ее обработкой не превы-

шал 5 мин. Пробы с сопроводительными документами с указанием кодировки проб предоставляли в фармакокинетическую лабораторию¹. Типичная хроматограмма плазмы крови кроликов после внутривенного приема исследуемого препарата тенофовира приведена на Рисунке 5.

ВЫВОДЫ

Разработана методика определения тенофовира в плазме крови кроликов методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Разработанная методика подвергнута процедуре валидации по характеристикам: специфичность, линейность, предел количественного определения, прецизионность, правильность.

С помощью разработанной методики было проведено определение содержания тенофовира в плазме крови кроликов в доклинических фармакокинетических исследованиях.

Список литературы

1. S. Sentenac, C. Fernandez, A. Thuillier, P. Lechat, G. Aymard. Journal of Chromatography B, 793, 317–324 (2003).

¹ более детальная информация об исследовании не может быть приведена в связи с конфиденциальностью данных

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП). Утвержден Распоряжением Правительства РФ N 2199-р от 7 декабря 2011 г.
3. Приказ «Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г». Министерство промышленности и торговли Российской Федерации. — М., 2009 г. http://www.minpromtorg.gov.ru/ministry/strategic/sectoral/7/utverzhdennaya_strategiya_farma2020_231009.pdf (проверено 02.03.2012).
4. T. Delahunty, L. Bushman, C.V. Fletcher. *Journal of Chromatography B*, 830, 6–12 (2006).
5. N.A. Gomes, V.V. Vaidya, A. Pudage, S.S. Joshi, S.A. Parekh. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48, 918–926, (2008).
6. N. Rezk, R. Crutchley, A. Kashuba. *Journal of Chromatography B*, 822, 201–208, (2005).
7. J. A. H. Droste, C. P. Verweij-van Wissen, B. P. Kearney, R. Buffels, P. J. van Horssen, Y. A. Hekster, D. M. Burger. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49, 680–684, (2005).
8. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2009.

В.Н. Кузина,
к.м.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Е.А. Малащенко,
ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

К.И. Эллер,
д.х.н., профессор, руководитель лаборатории аналитических методов исследования пищевых продуктов НИИ питания РАМН

V.N. Kuzina,
PhD, lecturer of the chair of pharmaceutical chemistry with a course of toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

E.A. Malashenko,
assistant of the chair of pharmaceutical chemistry with a course of toxicological chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

K.I. Eller,
Doctor of chemistry, head of laboratory of analytical methods of food products research of the Research Institute of Nutrition of RAMS

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ИРИДОИДЫ

Обзор

THE STANDARTIZATION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS CONTAINING IRIDOIDES

Review

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Вера Николаевна Кузина, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии

Адрес: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13

Телефон: 8 (495) 691-13-92

E-mail: pharma@bk.ru

Аннотация. Изыскание новых лекарственных веществ — одна из ключевых задач медицинской и фармацевтической науки. Один из перспективных направлений решения этой задачи — определение действующих начал лекарственных растений, в том числе и новых растений, еще не имеющих принадлежности к официальной медицине. Сегодня ведется активная исследовательская работа по выявлению новых растений, обладающих фармакологическим эффектом, и более точному определению параметров стандартизации растений, уже включенных в фармакопеи мира [1]. В результате такой исследовательской работы выявляются новые интересные для медицинской науки биологически активные вещества и целые группы веществ. Одной из таких групп являются иридоиды. В статье приведен сравнительный анализ качественных испытаний (ТСХ, макрохимические реакции) и количественного определения лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащего иридоиды, согласно ведущим фармакопеям (Фармакопее США, USP 33—NF 28, Европейской фармакопее 7.0, Государственной фармакопее, XI—XII, Британской фармакопее, 2007). Даны рекомендации по возможности применения современных методов анализа иридоидов в лекарственном растительном сырье при разработке отечественной нормативной документации.

Annotation. Paper Standardization of herbal drugs, containing iridoids (review) describes comparative analysis of methods, used for Tests (TLC, macrochemical reactions) and Assay of herbal drugs in main Pharmacopoeias (U.S. Pharmacopoeia USP 33—NF 28, European Pharmacopoeia 7.0, Russian State Pharmacopoeia XI—XII, British Pharmacopoeia 2007). Recommendations for using of modern methods of iridoids identification and assay in herbal drugs for development of Russian pharmacopoeial monographs are given.

Ключевые слова. Лекарственное растительное сырье, иридоиды, стандартизация, фармакопеи.

Key words. Herbal drugs, iridoids, standardization, pharmacopoeias.

ВВЕДЕНИЕ

Иридоиды представляют собой группу биологически активных соединений монотерпеновой природы, в основе которых лежит бициклический скелет циклопента[с]пирана [2] (основные скелеты иридоидных гликозидов приведены на рис. 1).



Карбоциклический скелет

Секоиридоидный скелет

Рис. 1. Основные скелеты иридоидных гликозидов

Иридоиды встречаются в растениях семейств — валериановые, вахтовые, горечавковые, яснотковые, подорожниковые и др., а также в насекомых [3]. В чистом виде они представляют собой белые кристаллические или аморфные вещества, обычно легко растворимые в воде и спирте [4].

По своей химической структуре иридоиды подразделяются на несколько групп: наиболее распространенные и хорошо изученные иридоидные гликозиды (к ним относятся как иридоидные гликозиды, например, аукубин и каталпол, так и секоиридоидные гликозиды, не имеющие пятичленного цикла, например, гентиопикрозид и олеуропеин), иридоиды негликозидной природы (агликоны), к которым относятся, например, генипин и аукубигенин, а также азотсодержащие иридоиды (так называемые псевдоалкалоиды, или алкалоидные иридоиды), например гентианин.

В настоящее время известно около 1200 иридоидов [2] (структуры некоторых иридоидов, содержащихся в лекарственном растительном сырье (ЛРС), приведены на рис. 2).

Лекарственные растения, содержащие иридоиды, относят к группе растений, содержащих горечи [5].

Горечи (амага) представляют собой безазотистые неядовитые вещества растительного происхождения группы терпеноидов, обладающие резко выраженным горьким вкусом и применяемые для повышения аппетита и улучшения пищеварения [5]. Механизм их действия связан с тем, что благодаря горькому вкусу они раздражают рецепторы языка и тем самым рефлекторно, не оказывая резорбтивного эффекта, стимулируют аппетит и усиление желудочно-кишечной секреции [5]. В то же время ряд зарубежных исследований выявляет широкий спектр других биологических свойств иридоидов:

	Аукубин
	Агнузид
	Каталпол
	Олеуропеин
	Амарогентин
	Гентиопикрозид
	Гарпагозид

Рис. 2. Структуры некоторых иридоидов, содержащихся в ЛРС

— нейропротекторные свойства по ряду механизмов при ишемии нейронов или оксидативном стрессе (каталпол, генипозид, гарденозид, гарпагид, пикрозиды I и II и др.);

— противоопухолевые и хемопреентивные свойства, проявляющиеся по ряду механизмов (аукубин, аукубингенин, генипозид, генипин, каталпол, амарогентин, сверозид, скрофулозид D, лузониаль A и B, лузонидааль A, плюмерицин, гарпагид, цитрифолин A, цитрифолинозид и др.);

— противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства (аукубин, аюгол, каталпол, верпрозид, каталпозид, пикрозид II, ламиид, монотропин, верминозид, генипозид, генипин, аюгол, олеуроид, лигустрозид, гарпагозид, скрополиозиды, логанин и др.);

— антиоксидантные свойства (пикрозид I, куткозид, олеуроид, гентиопикрозид, генипин, аукубин и др.);

— гепатопротекторные свойства (пикриды I, II, III и B, куткозид, генипозид и др.);

— противомикробные свойства при инфекциях, вызванных различными группами микроорганизмов: бактериями, вирусами, простейшими (изоплюмерицин, плюмерицин, галиозид, гарденозид, аукубин, гентиопикрозид, сверозид, арбортриозид A, олеуроид, олеозид, лигустрозид, амарогентин и др.);

— нормализация артериального давления (олецин, олеозид);

— антиаритмические свойства (генипозидовая кислота, мелапирозид, верминозид);

— ингибирование перекисного окисления липидов (генипозидовая кислота, скандозид, деацетиласперулозидовая кислота) и др.;

— гипогликемическое и гиполипидемическое действие (олеуроид, скрополиозид D, 8-О-ацетилгарпагид, деацетиласперулозид, морронизид, логанин и др.);

— ранозаживляющие свойства (свертиамарин, сверозид и др.);

— желчегонные (патринозид, виллозид, генипин и др.);

— антиаллергические (верпрозид);

— анксиолитические свойства (генипозид) [6].

Часто иридоиды содержатся в растениях совместно с эфирными маслами и слизями (например, в подорожнике и мать-и-мачехе), при этом фармакологический эффект усиливается [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Российской Федерации зарегистрировано к медицинскому применению значительное количество наименований лекарственного растительного сырья, содержащего иридоиды (листья подорожника, трава пустырника, листья вахты и др.), а также лекарственных средств из данного сырья (например, настойки) [7]. В связи с этим важной задачей регуляторных органов является разработка совре-

менной нормативной документации на данные виды сырья и препаратов с целью обеспечения их высокого качества, эффективности и безопасности.

В ведущих фармакопеях мира представлено несколько частных фармакопейных статей (monographs) на лекарственное растительное сырье, содержащее иридоиды в качестве основных фармакологически активных компонентов. В Европейской фармакопее 7.0 (Ph. Eur 7.0) и Британской фармакопее 2007 (BP 2007) таких фармакопейных статей 9 (не считая препаратов из данного сырья), в Государственной фармакопее СССР XI — 3 (ГФ XI), в Фармакопее США (USP 33—NF 28) — 1 (причем это ЛРС — плоды прутняка обыкновенного — приведено в разделе dietary supplements, т.е. биологически активных добавок), в Государственной фармакопее России XII таких статей не представлено (ГФ XII) [1, 8–11].

Нами был проведен сравнительный анализ методов контроля ЛРС, содержащего иридоиды в данных фармакопеях, по двум основным разделам фармакопейной статьи: испытания (tests)¹ и количественное определение (assay). Поскольку в 2006 г. Российская Федерация вступила в Европейскую фармакопею в статусе наблюдателя [12], важнейшей задачей фармацевтической отрасли является гармонизация разрабатываемых фармакопейных статей в соответствии с последними международными требованиями (Ph. Eur 7.0, General Chapter 5.8. Pharmacopoeial Harmonization) [1].

ИСПЫТАНИЯ (КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ) НА ЛРС, СОДЕРЖАЩЕЕ ИРИДОИДЫ (TESTS)

Наиболее часто используемым фармакопейным испытанием на иридоиды является тонкослойная хроматография (ТСХ), ее применяют в анализе 8 из 9 видов ЛРС, содержащего иридоиды, согласно Ph. Eur. 7.0 [1].

Хроматографическую пластинку проявляют следующими способами [1, 8–11]:

— просмотр в УФ-свете при длине волны 254 нм (аукубин в листьях подорожника ланцетовидного) или 365 нм (гарпагозид в корне дявольского когтя);

— пластинку опрыскивают реактивом Штала (п-диметиламинобензальдегида раствором по Ph. Eur. 7.0), который следует приготовить: в колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл концентрированной хлороводородной кислоты, 50 мл 95% спирта и 1 г п-диметиламинобензальдегида, затем доводят объем раствора до метки. Таким же образом детектируют иридоиды в коре калины и траве пустырника и агнузид в плодах прутняка обыкновенного;

¹ Соответствует разделу «Качественные реакции» частной фармакопейной статьи ГФ XI.

— пластинку опрыскивают ванилина реактивом: к 100 мл раствора 10 г/л ванилина в 96% спирте осторожно, по каплям, прибавляют 2 мл серной кислоты. С помощью данного раствора проявляют ТСХ-пластинку при анализе листьев вахты (логанин) и листьев оливы (олеуропеин);

— пластинку опрыскивают и другими реактивами (анисового альдегида раствором для выявления свертиамарина в траве золототысячника, или раствором прочного синего В после метанольного раствора калия гидроксида для идентификации иридоидов горечавки).

Применяются также цветные реакции (нагревание с раствором хлороводородной кислоты при обнаружении иридоидов в цветках коровяка). Возможно детектирование иридоидов с помощью гидроксамовой пробы, основанной на взаимодействии гидроксилamina гидрохлорида со сложной группировкой иридоидных гликозидов и последующим образованием железа (III) гидроксамата [13]. Однако в современных мировых фармакопеях эта реакция с данной целью не применяется [1, 8, 10].

Испытания на ЛРС, содержащего иридоиды, проводятся также согласно основным фармакопеям (табл. 1.). (табл. в конце)

СТАНДАРТИЗАЦИЯ (КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ) ЛРС, СОДЕРЖАЩЕГО ИРИДОИДЫ (ASSAY)

Количественное определение иридоидов в лекарственном растительном сырье в настоящее время разработано не достаточно хорошо [4]. Например, в Изменение № 5 (к ст. 54 ГФ XI от 16.06.1999), разработанное ОАО «Красногорсклексредства», включена методика количественного определения иридоидов в траве пустырника, предназначенного для приготовления настойки [13]. Основана методика на спектрофотометрическом определении иридоидов после гидроксамовой пробы при длине волны 512 нм. Но ее применение в контроле качества ЛРС «Трава пустырника» не представляется возможным, поскольку данная методика является невоспроизводимой [14]. Несмотря на предпринятые в дальнейшем попытки по улучшению этой методики [14], в проекте Фармакопейной статьи ГФ XII «Пустырника трава» предполагается его стандартизация по флавоноидам в пересчете на рутин (не менее 0,2%) [15], так же как и в Ph. Eur 7.0 (не менее 0,2% суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в пересчете на сухое сырье).

Наиболее перспективным методом количественного определения иридоидов в ЛРС является ВЭЖХ (с помощью данного метода проводят количествен-

ное определение олеуропеина в листьях оливы и экстракте листьев оливы (Ph. Eur 7.0, не менее 5%), гарпагозида в корнях дьявольского когтя и экстракте корней (Ph. Eur 7.0, не менее 1,2%), а также агнузида в плодах прутняка обыкновенного и препаратов из данного ЛРС (USP 33-NF28, не менее 0,05%) [1, 10]). В то же время большинство видов ЛРС, содержащего иридоиды, стандартизуют либо по флавоноидам (трава пустырника, Ph. Eur 7.0; листья вахты, ГФ XI), экстрактивными веществами (корни горечавки, Ph. Eur 7.0; трава пустырника, ГФ XI), либо другим биологически активными веществами (производным ортогидроксикоричных кислот, ксантонам, дубильным веществами).

Специфическим для иридоидов является метод стандартизации ЛРС, содержащего иридоиды и применяемого как средство для возбуждения аппетита (горечь) по показателю «индекс горечи» (листья вахты, Ph. Eur 7.0) [1, 8–11]. (Методы стандартизации ЛРС, содержащего иридоиды, согласно основным фармакопеям, приведены в табл. 2.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное растительное сырье, содержащее иридоиды, широко представлено на фармацевтическом рынке и имеет важное медицинское значение. В то же время, очевидно, что методы количественного определения иридоидов в ЛРС пока еще изучены недостаточно. Наиболее перспективными методами определения иридоидов в ЛРС следует считать современные физико-химические методы ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС. С учетом вступления России в Европейскую фармакопею в качестве наблюдателя, при подготовке отечественных нормативных документов на ЛРС, содержащее иридоиды, за основу следует брать именно статьи Ph. Eur 7.0.

Список литературы

1. European Pharmacopoeia, 7-th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe: Strasbourg, France, 2010.
2. Herz W., Braekman J.C., Daloze D., Franzyk H., Pasteels J.M., Leclercq S. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products), Vol. 79. Wien, Austria, Springer-Verlag, 2000. — 106 p.
3. Пlemenков В.В.. Введение в химию природных соединений. Казань: 2001. 376 с.
4. Ануиcовна Т.П., Ендoнoвa Е.П. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций / Восточно-сибирский государственный технологический университет. Улан-Удэ, Изд-во ВСГТУ, 2007. 23 с.
5. Горечи. Классификация. URL: <http://pharmacognosz.ru> [Проверено. 2010. 26 окт.].

6. Tundis R., Loizzo M.R., Menicini F. et al. Biological and Pharmacological Activities of Iridoids: Recent Developments. Mini-Reviews in Medical Chemistry, 2008, 8, 399–420.
7. База данных ФГБУ НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития РФ. <http://www.regmed.ru> [Проверено. 2010. 26 окт.].
8. British Pharmacopoeia (B.P.); The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): London, the United Kingdom, 2007.
9. Государственная фармакопея СССР XI. Вып. 2. / Минздрав СССР. М., 1990.
10. United States Pharmacopoeia and National Formulary USP 33–NF 28; The United Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2010.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации XII. Ч. 1. М.: НЦ ЭСМП, 2007.
12. Денисова Т. Европейская фармакопея приобрела российский акцент // Фармацевтический вестник. 2007. № 22. Т. 469. С. 5.
13. Федосеева Л.В., Попов Д.М. Количественное определение иридоидов в коре пустырника // Фармация. 1997. № 4. С. 18–21.
14. Шаменкова Н.В. Усовершенствование определения иридоидов в траве пустырника // Фармация. 2005. № 5. С. 15–19.
15. Пустырник трава: Проект фармакопейной статьи для ГФ XII. / Министерство здравоохранения и социального развития России.

Таблица 1

Испытания (tests) на ЛРС, содержащее иридоиды, согласно основным фармакопеям

ЛРС	Фармакопея			
	Ph. Eur 7.0	USP30-NF25	ВР 2007	ГФ XI–II
Листья подорожника ланцетовидного <i>Plantaginis lanceolatae folium</i>	Метод: ТСХ Подвижная фаза: уксусная кислота, муравьиная кислота безводная, вода, этилацетат (11:11:27:100 об/об/об/об) Детектирование: пластинку нагревают при 120 °С в течение 5–10 мин (или сушат на воздухе) и просматривают при дневном освещении или в УФ-свете при 365 нм Результаты: пятна (аукубин, актеозид) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Плоды прутняка обыкновенного <i>Agni casti fructus</i>	Метод: ТСХ Подвижная фаза: вода, метанол, этилацетат (8:15:77 об/об/об) Детектирование: пластинку опрыскивают муравьиной кислотой, нагревают при 120 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном освещении Результаты: пятна (аукубин, агнузид) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	Метод: ТСХ Подвижная фаза: вода, метанол, этилацетат (8:15:77 об/об/об) Детектирование: пластинку опрыскивают диметиламинобензальдегида раствором, нагревают при 120 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном освещении Результаты: пятна (кастицин, агнузид) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Трава пустырника <i>Leonuri cardiaca herba</i>	Метод: ТСХ Подвижная фаза: уксусная кислота ледяная, вода, этилацетат (20:20:60 об/об/об) Детектирование: пластику опрыскивают диметиламинобензальдегида раствором, нагревают при температуре 100–105 °С в течение 10 мин до проявления пятен и исследуют при дневном освещении. Результаты: пятна (каталпол) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора, также присутствуют прочие зоны иридоидов	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Качественные испытания не проводят*

Таблица 1 (продолжение)

Листья вахты трехраздельной <i>Menyanthidis trifoliatae folium</i>	<i>Метод:</i> ТСХ <i>Подвижная фаза:</i> вода, метанол, этилацетат (8:15:77 об/об/об) <i>Детектирование:</i> пластику опрыскивают ванилина реактивом, нагревают при температуре при 100–105 °С в течение 10 мин и исследуют при дневном освещении. <i>Результаты:</i> пятна (логанин) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	ТСХ на флавоноиды
Цветки коровяка <i>Verbasci flos</i>	<i>Метод:</i> макрoхимическая реакция <i>Реактив:</i> сырье кипятят с раствором кислоты хлороводородной <i>Результаты:</i> появляется зеленовато-голубое окрашивание и, спустя несколько минут раствор мутнеет и затем выпадает черноватый осадок (иридониды)	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Листья оливы <i>Oleae folium</i>	<i>Метод:</i> ТСХ <i>Подвижная фаза:</i> вода, метанол, метилхлорид (1,5:15:85 об/об/об) <i>Детектирование:</i> пластику опрыскивают ванилина реактивом, нагревают при температуре при 100–05 °С в течение 10 мин и исследуют при дневном освещении. <i>Результаты:</i> пятна (олеуропенин) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Корни горечавки <i>Gentianae radix</i>	<i>Метод:</i> ТСХ <i>Подвижная фаза:</i> вода, муравьиная кислота, этилформиат (4:8:88 об/об/об) <i>Детектирование:</i> пластинку исследуют в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм или опрыскивают 100 г/л раствора калия гидроксида в метаноле и затем свежеприготовленным 2 г/л раствором прочного синего В соли в смеси 50 объемов спирта безводного и 50 объемов воды и исследуют при дневном освещении. <i>Результаты:</i> окрашенные зоны, соответствующие амарогентину и гентиопикрозиду (стандартные растворы не используют)	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Трава золототысячника <i>Centaurii herba</i>	<i>Метод:</i> ТСХ <i>Подвижная фаза:</i> вода, муравьиная кислота, этилформиат (4:8:88 об/об/об) <i>Детектирование:</i> пластинку исследуют в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм или опрыскивают анисового альдегида раствором, нагревают при температуре при 100–105 °С в течение 10 мин и исследуют при дневном освещении. <i>Результаты:</i> пятна (рутин , свертиамарин) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Качественные испытания не проводят
Корни дявольского когтя <i>Harpagophyti radix</i>	<i>Метод:</i> ТСХ <i>Подвижная фаза:</i> вода, метанол, этилацетат (8:15:77 об/об/об) <i>Детектирование:</i> пластинку исследуют в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм <i>Результаты:</i> пятна (гарпагозид) должны совпадать с таковыми на хроматограмме стандартного раствора	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС

Таблица 1 (продолжение)

ЛРС	Фармакопея			
	Ph. Eur 7.0	USP30-NF25	BP 2007	ГФ XI–II
Кора калины <i>Cortex Viburni</i>	Нет ФС	Нет ФС	Нет ФС	Метод: ТСХ Подвижная фаза: хлороформ, метанол (9:1 об/об) Детектирование: пластинку опрыскивают диметиламинобензальдегида раствором (реактивом Шталя), выдерживают в сушильном шкафу при температуре 110 °С в течение 5–8 мин. и исследуют при дневном освещении. Результаты: окрашенные зоны, соответствующие иридоидам (стандартные растворы не используют)

*В изменении 5 ГФ IX предусмотрена ТСХ на траву пустырника с последующей идентификацией иридоидов.

Таблица 2

Методы стандартизации (assay) ЛРС, содержащего иридоиды, согласно основным фармакопеям

ЛРС	Фармакопея			
	Ph. Eur 7.0	USP30-NF25	BP 2007	ГФ XI – XII
Корни дявольского когтя <i>Harpagophyti radix</i>	Содержание: Не менее 1,2% гарпагозида (в пересчете на сухое сырье) Метод: ВЭЖХ Подвижная фаза: метанол, вода (50:50 об/об) Детектирование: УФ-детектор при 278 нм	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Листья оливы <i>Oleae folium</i>	Содержание: Не менее 5% олеуропеина (в пересчете на сухое сырье) Метод: ВЭЖХ Подвижная фаза: уксусная кислота ледяная, метанол, вода (градиентное элюирование) Детектирование: УФ-детектор при 254 нм	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Плоды прутняка обыкновенного <i>Agni casti fructus</i>	Стандартизация по кастицину (не менее 0,08 %)	Содержание: Не менее 0,05% агнузида и не менее 0,08% кастицина (в пересчете на сухое сырье) Метод: ВЭЖХ Подвижная фаза: ацетонитрил, фосфорная кислота, вода (градиентное элюирование) Детектирование: УФ-детектор при 258 нм	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Листья вахты трехраздельной <i>Menyanthidis trifoliateae folium</i>	Стандартизация по индексу горечи (не менее 3000)	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Стандартизация по флавонолам (не менее 1% в пересчете на рутин)
Листья подорожника ланцетовидного <i>Plantaginis lanceolatae folium</i>	Стандартизация по производным орто-дигидроксикоричной кислоты (не менее 1,5% в пересчете на актеозид) (в пересчете на сухое сырье)	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС

Таблица 2 (продолжение)

Корни горечавки <i>Gentianae radix</i>	Стандартизация по веществам, экстрагируемым водой (не менее 33%)	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Цветки коровяка <i>Verbasci flos</i>	Стандартизацию не проводят	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Нет ФС
Трава золототысячника <i>Centaurii herba</i>	Стандартизацию не проводят	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Стандартизация по ксантонам (не менее 0,9% в пересчете на алпизарин)
Трава пустырника <i>Leonuri cardiacae herba</i>	Стандартизация по флавоноидам (не менее 0,2% в пересчете на гиперозид) (в пересчете на сухое сырье)*	Нет ФС	См. Ph. Eur. 7.0	Стандартизация по веществам, экстрагируемым 70% спиртом (не менее 15%)
Кора калины <i>Cortex Viburni</i>	Нет ФС	Нет ФС	Нет ФС	Стандартизация по дубильным веществам (не менее 18 %)

*В изменении 5 ГФ IX предусмотрена стандартизация травы пустырника, предназначенного для получения настойки, по иридоидам в пересчете на гарпагида ацетат.

Ю.Ю. Винник,
к.м.н., доцент, докторант кафедры анатомии и
гистологии человека Красноярского государственного
медицинского университета им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

В.Г. Николаев,
д.м.н., профессор кафедры анатомии и гистологии
человека Красноярского государственного
медицинского университета им. профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Yu.Yu. Vinnik,
PhD, lecturer of the chair of human anatomy and histol-
ogy of the Krasnoyarsk State
Medical University named after professor
V.F. Vojno-Yasenetsky

V.G. Nikolaev,
MD, prof. of the chair of human anatomy
and histology of the Krasnoyarsk State Medical University
named after professor V.F. Vojno-Yasenetsky

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО СЕГМЕНТА

THE CONSTITUTIONAL FEATURES OF ANATOMY OF THE URETHROVESICAL SEGMENT

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Юрий Юрьевич Винник, доцент, докторант кафедры анатомии и гистологии человека

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1

Телефон: +7 (391) 2515145

E-mail: vinnik33@mail.ru

Аннотация. Цель исследования заключалась в выявлении анатомических вариаций строения уретровезикального сегмента у молодых мужчин. Изъято 60 уретровезикальных сегментов у трупов молодых мужчин, принадлежащих к различным соматотипам. Проведено антропометрическое обследование мужчин и макроанатомическое исследование уретровезикальных сегментов. Полученные результаты продемонстрировало конституциональную зависимость строения уретровезикального сегмента у молодых мужчин.

Annotation. The purpose of this study was to identify anatomic variations of the structure of urethrovessical segment in young men. Seized 60 urethrovessical segment the corpses of young men belonging to different somatotype. Carried out an anthropometric survey of men and makroanatomic study urethrovessical segment. The results obtained demonstrated the constitutional structure of the urethrovessical segment dependence in young men.

Ключевые слова. Соматотип, уретровезикальный сегмент.

Key words. Somatotype, urethrovessical segment.

ВВЕДЕНИЕ

Восстановление и поддержание соматического и психосоциального здоровья мужчин с помощью методов современной медицинской помощи является на сегодняшний день приоритетным направлением в дальнейшем развитии медицины, которое может способствовать не только охране здоровья мужского населения, но и обеспечить будущие разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики мужских заболеваний[1]. Однако, несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых, некоторые вопросы патогенеза и диагностики заболеваний уретровезикального комплек-

са остаются спорными и требуют более глубокого изучения[2].

Еще в конце прошлого века некоторые исследователи отмечали зависимость размеров уретровезикального сегмента от размеров человеческого тела[3,4]. Оценка анатомического образования, основанного на изучении трупного материала, носила описательный характер без глубокого антропометрического анализа. Поэтому необходимость новых подходов к исследованию строения уретровезикального комплекса очевидна.

На протяжении последних лет стал повсеместно применяться антропологический метод изучения вариантной анатомии, позволяющий оценивать возрастные, половые и конституциональные из-

менения, укладываемые в понятие клинической антропологии[5].

В соответствии с вышесказанным, **целью** нашего исследования стало выявление анатомических вариаций строения уретровезикального комплекса у мужчин первого периода зрелого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Объектом исследования были 60 уретровезикальных комплексов, полученных от трупов лиц мужского пола в возрасте от 22 года до 35 лет (первый период зрелого возраста). При исследовании 60 трупов во всех случаях изучались акты патологоанатомического или судебно — медицинского исследования для отбора материала по причинам смерти, не оказывающим прямого влияния на структуру уретровезикального комплекса. Времени, от предполагаемого часа смерти до изъятия исследуемого материала, проходило не более суток. Уретровезикальный комплекс после изъятия маркировался и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина. Всем трупам проводились антропометрические измерения по методике В.В. Бунака[6], с использованием набора стандартизированных инструментов[7]. Обследование основано на пятибалльной оценке трех компонентов тела: жирового, мышечного и костного. Соматотипирование проводили по схеме L. Rees — H.J. Eisenck [8], используя показатели поперечного и продольного размеров скелета, которые менее всего изменяются в течении онтогенетического цикла [9]. Схема отличается исключительной простотой и широко распространена в клинической практике за рубежом. Соматотип устанавливается на основании величины индекса, вычисляемого по формуле: индекс Rees — Eisenck = длина тела $\times 100$ / (поперечный диаметр грудной клетки $\times 6$). У мужчин, имеющих величину индекса до 96, соматотип определяется как пикнический. Величина индекса от 96 до 106 характерна для нормостенического соматотипа. Значения индекса Rees — Eisenck свыше 106 позволяют отнести обследуемого к астеническому типу.

После изъятия уретровезикальный сегмент подвергался макроскопическим измерениям (рис.1). Уретровезикальный угол (угол между высотой треугольника Льео и осью, проходящей через простатический отдел уретры) измерялся при помощи транспортира в градусах. Интрамуральные отделы мочеточников измерялись катетером, имеющим линейную градуировку. Длина простатической части мочеиспускательного канала и его отделов (проксимального и дистального), а также размеры семенного бугорка, измерялись с помощью миллиметровой линейки. Глубина простатической маточки измерялась там, где это было возможно.

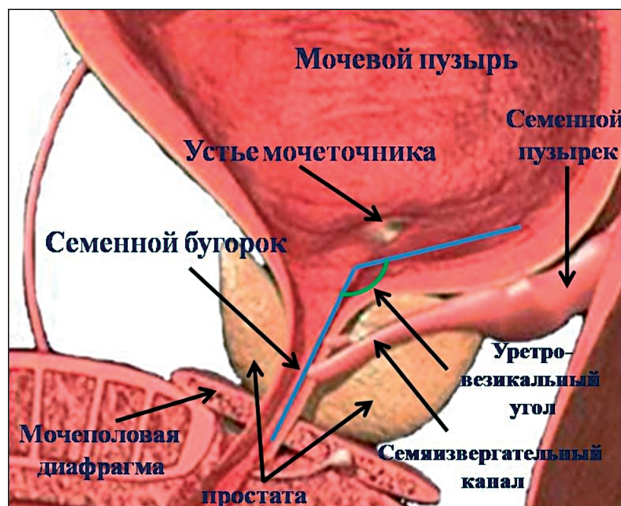


Рис. 1. Уретровезикальный сегмент и простата

После получения результатов была проведена оценка данных на нормальность распределения по методу Шапиро-Уилкса. Получены данные о нормальности распределения среди исследуемых количественных признаков. Описательная статистика представлена в виде среднего значения (М) и ошибки среднего ($\pm m$). Оценка статистической значимости различий между количественными признаками в исследуемых группах осуществлялась при множественном сравнении методом дисперсионного анализа при непарном сравнении по критерию Шеффе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В группе исследуемых мужчин соматотипирование выявило преобладание астенического (50%) типа конституции по сравнению с представителями нормостенического (31,67%) и пикнического (18,33%) соматотипов. Средний возраст мужчин во всех группах соматотипов достоверно не различался ($28,58 \pm 0,56$ лет).

Показатели роста, веса, толщины жировых складок, обхваты и диаметры исследуемых трупов мужчин не различались с данными физического статуса мужчин аналогичного возраста, полученными В.П. Ефремовой[10]. Сравнение относительных показателей компонентного состава тела мужчин различных соматотипов выявило, что представители пикнического соматотипа характеризуются самым низким развитием мышечной ткани ($41,81 \pm 0,78\%$), а представители астенического соматотипа — жировой ($10,65 \pm 0,64\%$). Исследование абсолютных величин жировой, мышечной и костной тканей выявило достоверное снижение всех параметров у мужчин астенического соматотипа (Табл.1).

Таблица 1

Антропометрические показатели компонентов, составляющих сомю мужчин различных конституциональных типов

Показатели	Астенический (1)	Нормостенический (2)	Пикнический (3)	Достоверность различий (p)		
	n=	n=	n=	1-2	1-3	2-3
Общие показатели компонентов сомы						
Общее количество жира, кг	7,62±	13,50±	14,88±	0001	0001	-
Относ. количество жира, %	10,65±	16,72±	18,62±	0001	0001	-
Абс. масса мышечной ткани, кг	31,44±	35,58±	33,41±	003	-	-
Относ. масса мышечной ткани, %	43,94±	44,07±	41,81±	-	05	05
Абс. масса костной ткани, кг	11,73±	13,15±	12,36±	001	-	-
Относ. масса костной ткани, %	16,39±	16,28±	15,46±	-	-	-

Примечание: ноль и запятая в значении (p) в таблице упущены.

Таблица 2

Размеры семенного бугорка у трупов

Параметры, n=60	M±	min	max	s
Длина, мм	10,58±	7	14	1,72
Ширина, мм	3,62±	2	5,5	0,88
Высота, мм	2,94±	1,5	5	0,74

Таблица 3

Показатели уретровезикального сегмента

№	Показатели	Соматотипы			Значимость различий
		Астенический	Нормостенический	Пикнический	
Уретровезикальный угол					
1.	Градусы	111,10±1,95	103,58±1,99	122,64±2,64	P1,2<0,03 P1,3<0,006 P2,3 <0,0001
Треугольник Льюто					
2.	Расстояние от устья мочеточника до уретры (мм)	26,57±0,85	24,42±0,89	23,00±0,91	P1,3<0,05
3.	Длина валика Мерсье (мм)	28,37±0,90	26,26±0,79	23,55±,89	P1,3<0,008
4.	Высота (мм)	24,70±0,66	20,37±0,71	19,27±0,97	P1,2<0,0001 P1,3<0,0001
Мочеточник					
5.	Интрамураль- ый отдел (мм)	12,30±0,39	12,16±0,38	9,45±1,02	P1,3<0,004 P2,3<0,01
Мочеиспускательный канал, простатическая часть					
6.	Проксимальная часть (мм)	13,67±0,34	11,11±0,44	10,27±0,43	P1,2<0,0001 P1,3<0,0001
7.	Дистальная часть (мм)	24,93±0,42	21,74±0,35	24,73±0,49	P1,2 <0,0001 P2,3<0,001
Семенной бугорок					
8.	Длина (мм)	11,73±0,22	9,95±0,29	8,55±0,31	P1,2<0,0001 P1,3<0,0001 P2,3 <0,001
9.	Ширина (мм)	3,02±0,08	3,99±0,16	4,59±0,25	P1,2<0,0001 P1,3<0,0001 P2,3 <0,04
10.	Высота (мм)	2,73±0,09	3,35±0,17	2,80±0,33	P1,2<0,01
11.	Глубина простатической маточки (мм)	2,43±0,16	4,95±0,37	3,18±0,35	P1,2<0,0001 P2,3<0,001
Семявыбрасывающий проток					
12.	Длина (мм)	19,43±0,55	18,32±0,71	14,82±0,63	P1,3<0,0001 P2,3<0,01

После препарирования уретровезикального сегмента у 60 трупов мужчин второго периода зрелого возраста получены средние величины размеров изучаемого анатомического образования. Расстояние между двумя устьями мочеточников (валик Мерсье) равнялось $26,82 \pm 0,58$ мм, высота треугольника Лье-то — $22,33 \pm 0,53$ мм, а расстояние от устья мочеточника до внутреннего отверстия уретры — $25,23 \pm 0,56$ мм (во всех исследуемых случаях от правого и левого устьев мочеточника до внутреннего отверстия уретры они равны).

Длина интрамурального отдела мочеточника составила $11,73 \pm 0,32$ мм. Во всех случаях устье мочеточника имело точечную форму. Уретровезикальный угол равнялся $110,83 \pm 1,50^\circ$. Протяженности проксимальной и дистальной частей простатического отдела уретры составили соответственно $12,23 \pm 0,29$ мм и $23,88 \pm 0,31$ мм.

Анализ параметров уретровезикального сегмента с учетом конституциональных типов показал, что максимальная величина уретровезикального угла наблюдалась у лиц пикнического типа ($122,64 \pm 2,64^\circ$), а наименьшие показатели отмечались у лиц нормостенического соматотипа ($103,58 \pm 1,99^\circ$) (табл.3).

Абсолютное преобладание всех размеров треугольника Лье-то выявлено у мужчин астенического, а наименьшими были размеры у мужчин пикнического соматотипа. Для мужчин нормостенического соматотипа характерны средние величины треугольника Лье-то. Интрамуральные размеры мочеточников были наименьшими у лиц пикнического соматотипа (табл.3).

Предельная длина дистальной части простатического отдела мочеиспускательного канала отмечается у лиц астенического ($24,93 \pm 0,42$ мм) и пикнического ($24,73 \pm 0,49$ мм), а наименьшая — у лиц нормостенического ($21,74 \pm 0,35$ мм) соматотипа. Проксимальная часть мочеиспускательного канала была максимальной у мужчин астенического соматотипа ($13,67 \pm 0,34$ мм), а минимальной — у мужчин нормостенического ($11,11 \pm 0,44$ мм) и пикнического ($10,27 \pm 0,43$ мм) соматотипов.

Максимальная длина семенного бугорка была выявлена у мужчин астенического ($11,73 \pm 0,22$ мм) соматотипа, а минимальная — у мужчин пикнического ($8,55 \pm 0,31$ мм) и нормостенического ($9,95 \pm 0,29$ мм) соматотипов. Представители пикнической конституции имели наибольшую ширину семенного бугорка ($4,59 \pm 0,25$ мм), а наименьшей она была у мужчин астенического ($3,02 \pm 0,08$ мм) соматотипа. Высота семенного бугорка была длиннее у мужчин

нормостенического ($3,35 \pm 0,17$ мм), а короче — у мужчин астенического ($2,73 \pm 0,09$ мм) соматотипа.

Глубина простатической маточки была достоверно максимальной у представителей нормостенического соматотипа ($4,95 \pm 0,37$ мм). Тогда как длина семявыбрасывающего протока была минимальной у лиц пикнического соматотипа ($14,82 \pm 0,63$ мм).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало конституциональную зависимость строения уретровезикального комплекса у мужчин первого периода зрелого возраста. Полученные данные могут быть использованы в работе патологоанатомов, урологов-андрологов, онкологов для выбора тактики лечения, а также при разработке комплексных профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья мужчин.

Список литературы

1. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Охоботов Д.А., Мельник Я.И. Перспективы развития высокотехнологической медицинской помощи пациентам андрологического профиля // Материалы IV Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М., 2008. 6 — 7.
2. Фирсов М.А. Этнические особенности строения уретровезикального сегмента и предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2003.
3. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. Л.: Медицина. 1989.
4. McNeal J.E. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. J. Urol. 1972; 107: 1008 — 1016.
5. Николаев В.Г., Николаева Л.В., Николаева Н.Н. Методология современной клинической антропологии. Сиб. мед. обозрение. 2006; 1: 50 — 54.
6. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. М.: Медгиз. 1931.
7. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. Красноярск: ООО «Версо». 2007.
8. Rees Z.A., Eisenck H. A factorial study of some morphological aspects of human constitution. J. mental. Sci. 1945; 386: 8 — 21.
9. Никитюк Д.Б., Мирошкин Д.В., Букавнева Н.С. Клинико — антропологические параллели: новые подходы. Морфол. ведомости. 2007; 1-2: 259-262.
10. Ефремова В.П. Морфофункциональные показатели физического развития мужского населения Красноярского края: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Красноярск, 1997.

Т.О. Баринская,
к.фарм.н., врач клинической лабораторной
диагностики Наркологической клинической больницы
№ 17 Департамента здравоохранения г. Москвы

А.А. Бурцев,
заведующий отделением наркологических экспертиз
Наркологической клинической больницы № 17
Департамента здравоохранения г. Москвы

А.В. Смирнов,
к.фарм.н., заведующий химико-токсикологической
лабораторией Наркологической клинической больницы
№ 17 Департамента здравоохранения г. Москвы

А.Е. Петухов,
к.фарм.н., врач клинической лабораторной
диагностики Наркологической клинической больницы
№ 17 Департамента здравоохранения г. Москвы

T.O. Barinskaya,
PhD, doctor of clinical laboratory
diagnostics of the Drug clinical hospital № 17 of Moscow
Department of health

A.A. Burtsev,
head of the department of drug testing
of the Drug clinical hospital № 17
of Moscow Department of health

A.V. Smirnov,
PhD, head of laboratory of chemistry and toxicology
of the Drug clinical hospital № 17
of Moscow Department of health

A.E. Petukhov,
PhD, doctor of clinical laboratory
diagnostics of the Drug clinical hospital № 17
of Moscow Department of health

ИСТОРИЯ ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ THE HISTORY OF THE EXAMINATION FOR STATE OF ALCOHOL INTOXICATION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Александр Александрович Бурцев, заведующий отделением наркологических экспертиз

Адрес: 113149, г. Москва, ул. Болотниковская, д. 16

Телефон: (499) 317-20-69

E-mail: nkb17@mosgorzdrav.ru

Аннотация. В статье прослежена эволюция подходов к диагностике алкогольного опьянения как доказательной базе правонарушения; описан параллелизм в развитии научных представлений о природе острого алкогольного опьянения (ОАО), научно-технических достижений с одной стороны и законодательства в области безопасности дорожного движения — с другой. Сравниваются два принципа диагностики — клинический и химико-токсикологический, их преимущества и недостатки. Формулируется точка зрения авторов на оптимальный для России принцип диагностики и закона.

Annotation. Evolution of the approaches to diagnostics of DUI as the evidentiary base in law violations is traced; parallelism in the development of scientific beliefs on the nature of acute alcohol intoxication, scientific and technological achievements — on one hand, and legislation in the field of traffic safety, on the other is described. Two principles of diagnostics are compared — clinical and chemical-toxicological, their advantages and disadvantages. Author's point of view concerning optimal principles of diagnostics and legislation in Russia is formulated.

Ключевые слова. Диагностика алкогольного опьянения, законодательство в области безопасности дорожного движения.

Key words. Diagnostics of acute alcohol intoxication, legislation in the field of traffic safety.

ВВЕДЕНИЕ

Тот факт, что человеку в состоянии опьянения нельзя доверять управление устройствами, являющимися источниками повышенной опасности, не

вызывает сомнений. Статистическим доказательством влияния алкоголя в организме водителя на частоту дорожно-транспортных происшествий (ДТП) посвящен огромный пласт научной литературы. В борьбе с опасностью, исходящей от пьяного води-

теля¹, человечество перепробовало множество мер, начиная от тотального запрета на алкоголь («сухой закон») и кончая пропагандой «здорового образа жизни». Все они, включая юридическое регулирование, имеют преходящий успех, как по причине несогласованности и неполноты их применения, так и — прежде всего — в силу сложной природы мотивационного комплекса, обуславливающего прием алкоголя. Во всех странах, однако, признается необходимость законов, регулирующих потребление алкоголя водителями, т.е. предусматривающих юридическую ответственность — административную или уголовную — за вождение в состоянии опьянения, даже при том, что эта мера не является полной гарантией от подобных правонарушений.

Обвиняемый может быть приговорен судом к наказанию только в том случае, если его вина будет доказана. Поэтому соответствующие законы и способы доказательства наличия состояния опьянения развивались параллельно. По сравнению с историей человечества и то, и другое имеет очень короткую историю, которая, однако, не лишена неожиданных открытий и резких поворотов; самое интересное, что, несмотря на бурный рост достижений в этой области, произошедший за последние полвека благодаря технической революции, проблема диагностики острой алкогольной интоксикации² в юридически значимых случаях (т.е. в процессе сбора доказательства по делу о правонарушении) до сих не решена.

ПРИНЦИПЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА НАЛИЧИЯ СОСТОЯНИЯ ОПЬЯНЕНИЯ

Осознание необходимости запрета на управление механическими транспортными средствами в состоянии опьянения³ возникло одновременно с появлением этих транспортных средств [Jones, 2004]. Наиболее ранний закон, предусматривающий тюремное заключение за управление устройствами с паровым двигателем в состоянии опьянения, был принят в Англии в 1872 г. [Evans, 2004]. Неизвестно, по каким (клиническим) признакам это состояние диагностировалось; во всяком случае, концентрация этанола в организме при этом не исследовалась как из-за отсутствия представлений о корреляции уровня этанола с клиническими симптомами, так

и по причине отсутствия методов его измерения в биосредах.

Развитие доказательной базы для выявления состояния алкогольного опьянения протекало независимо друг от друга в двух направлениях.

Изучение механизмов влияния алкоголя на организм, начатое еще И.М. Сеченовым, привело к созданию четкой симптоматической схемы острой алкогольной интоксикации⁴. Отдельные ее компоненты могут оцениваться визуально и при проведении простых (т.е. не требующих специального оборудования) психомоторных тестов. Набор таких признаков и тестов, подробно описанный в специальной литературе всего мира и, в частности, в приложении к приказу министерства здравоохранения СССР 1988 г. [Медицинское освидетельствование, 1988] (не утратившим силу и в настоящее время), лежит в основе медицинского освидетельствования, являющегося обязательной процедурой при сборе доказательств по делам о правонарушениях, связанных с употреблением алкоголя. В СССР и постсоветской России до 2008 г. описание клинической картины служило доказательством наличия состояния опьянения и считалось достаточным основанием для назначения административных мер или передачи дела в суд.

Судебная система развитых стран мира, однако, не принимала клинические симптомы в качестве доказательств и требовала более определенного, количественного критерия. Такой критерий появился благодаря работам Эрика Матео Прохета Видмарка (1889 — 1945).

На странице Википедии, посвященной его работе [<http://ru.wikipedia.>], допущены две ошибки: во-первых, Э. Видмарк, проучившись некоторое время на биологическом, закончив затем медицинский факультет в Лунде (Швеция) и работая там же на кафедре медицинской и физиологической химии, оставался физиологом, судя по кругу его научных интересов, несмотря на химическую специфику его ранних работ, носивших методический характер (что, однако, не умаляет их громадного практического значения). Во-вторых, тот факт, что его главная ставшая классической монография опубликована на немецком языке в Берлине, еще не является основанием считать его немецким ученым: всю жизнь Э. Видмарк работал в университете Лунда, публикуя свои работы на шведском, английском, французском и немецком языках [Jones, 2007]. Следует отметить, что несмотря на то, что «формула Видмарка» является до сих пор наиболее используемым инструментом в судебно-медицинской практи-

¹ В русском языке выражение «пьяный водитель» выглядит неуместным для строгого стиля, однако в данном контексте оно является прямым переводом устоявшегося в научной англоязычной терминологии словосочетания «drinking-driver».

² (Острое) алкогольное опьянение (ОАО), (острая) алкогольная интоксикация — синонимические выражения.

³ В англоязычной специальной литературе выражению «вождение в состоянии (алкогольного) опьянения» соответствуют выражения «driving under influence (of alcohol) — DUI(A)» или (реже) — «driving while intoxicated — DWI».

⁴ Распространенное в обиходе представление о том, что диагностика алкогольного опьянения знакома с первого взгляда каждому неспециалисту, далека от истины, т.к. при легкой степени опьянения симптоматическая картина может быть скрыта личностными особенностями, а при сильной может быть затруднен дифференциальной диагноз с травмой мозга.

ке всего мира, а благодаря Википедии знакома всем водителям-неспециалистам, вклад Видмарка в развитие фундаментальной физиологии, по-видимому, не осознан и не оценен по достоинству.

Э. Видмарк был первым, кто связал выраженность клинических симптомов ОАО с уровнем этанола в крови (20-е гг.), дав тем самым в руки правосудия надежный количественный критерий для оценки состояния опьянения. Никто раньше него не имел возможности исследовать этот феномен из-за отсутствия метода определения этанола в крови, хотя химические реакции окисления для обнаружения и количественного измерения уровня этанола известны уже более 100 лет. Первой биосредой, использовавшейся для юридического определения концентрации этанола, была моча — из-за доступности в больших количествах и неинвазивности отбора. В 1922 г. Э. Видмарк опубликовал описание микродиффузионного метода, позволяющего количественно определять этанол в капиллярной крови из пальца. Этот метод, основанный на цветной реакции окисления этанола, является недостаточно специфичным по отношению к этанолу, поэтому впоследствии был вытеснен более совершенными — газовой хроматографией, ферментативным методом и др., однако в фотоколориметрической модификации прослужил кое-где почти до конца века, а в Черногории, например, используется и по сей день.

Таким образом, два открытия Видмарка совершили переворот во взгляде на диагностику ОАО как на доказательную базу правонарушения. Юрисдикции развитых стран стали включать в соответствующие законы количественный критерий (в большинстве стран эти законы появились только после открытий Видмарка).

Следует отметить, что альтернатива в диагностике ОАО существует только с точки зрения закона, оперирующего однозначными понятиями. С точки зрения собственно диагностики качественный и количественный критерии взаимно дополняют друг друга. Каждый подход в отрыве от другого является относительным, имеет свои достоинства и недостатки.

Клинический принцип доказательства наличия ОАО Его достоинства заключаются в индивидуальном подходе: снижение навыков вождения зависит непосредственно от степени поражения мозга, оцениваемой специалистом в каждом конкретном случае. При положительном диагнозе наказание следует именно за то, против чего направлен закон — вождение в стоянии мозговой дисфункции. Недостатки клинического метода имеют объективный и субъективный характер. Первый связан природой феномена: симптоматика ОАО развивается мозаично, т.е. некоторые из известных признаков могут отсутствовать в момент освидетельствования; к тому же она недостаточно специфична и может свидетельствовать как об ОАО, так и о поражении

мозга вследствие других причин (например, мозговой травмы или воздействии других препаратов, помимо алкоголя). При легкой степени опьянения существует трудность в дифференцировке признаков ОАО и эндогенных свойств. Так, например, повышенная говорливость или нечеткость речи могут быть присущи человеку в трезвом состоянии, но в отсутствии анамнеза приниматься за диагностический признак. Эти обстоятельства ставят диагноз в зависимость от квалификации, добросовестности и даже личностных особенностей специалиста. При рассмотрении жалоб на неадекватную диагностику при таком подходе другие специалисты оценивают выраженность каждого описанного симптома, и решение о его существенности для диагноза также не может быть лишено субъективного характера.

Химико-токсикологический принцип доказательства наличия ОАО Его достоинства — однозначность и объективность, недостатком является тот факт, что он не учитывает индивидуальных особенностей организма обследуемого. В силу сложного комплекса биологических причин, и в том числе, различной степени хронической толерантности к алкоголю, при одной и той же концентрации этанола в биосреде степень поражения мозга может быть выражена по-разному или не выражена вообще, во всяком случае, не выявляться обычными при освидетельствовании диагностическими методами. Поэтому наказание, следующее букве закона, предусматривающего определенный порог предельно допустимой концентрации алкоголя (ПДК), не обязательно справедливо с точки зрения его духа — предотвращения вождения при алкогольном поражении мозга.

Исторически сложилось так, что юрисдикции более отсталых в отношении технического прогресса и технического вооружения стран (в том числе СССР и РФ за исключением периода с 2008 до 2010 г.) включали формулировку «состояние (алкогольного) опьянения», т.е. опирались на первый способ доказательств, а в более развитых и лучше оснащенных технически — предусматривали определенный порог ПДК, т.е. опирались на второй способ доказательства. Понятно, что при первом способе освидетельствование должно производиться органами здравоохранения; в СССР — РФ было подготовлено не одно поколение врачей — первоклассных узких специалистов. Второй способ не требует глубоких медицинских знаний и навыков, поэтому в этих случаях освидетельствование осуществляется силами полиции⁵.

Оба принципа в своем развитии пытаются преодолеть присущие им недостатки, при этом как со стороны специалистов, так и общества в целом растет осознание необходимости их объединения.

⁵ С 2008 г. в РФ, несмотря на узаконенный первый способ диагностики, органы ДПС также имеют право проводить освидетельствование на алкогольное опьянение.

С начала 90-х гг. медицинское освидетельствование в России сопровождалось обязательным анализом биосред на алкоголь с занесением в протокол результатов измерений. Эта мера позволила преодолеть неспецифичность симптоматики и повысила объективность ее оценки. Поскольку огромное количество исследований зависимости степени алкогольного поражения мозга от уровня этанола в крови, начиная с работ Видмарка, позволили сделать следующие выводы: при концентрации ниже 0,5 г/л влияние алкоголя практически ничтожно⁶, а при концентрации выше 1 г/л — присутствует в той или иной степени у каждого субъекта, задача врача существенно упростилась, т.к. дифференцировку диагнозов «состояние опьянения выявлено» или «трезв» стали производить только при концентрациях этанола в указанном диапазоне. Таким образом, до появления в 2008 г. закона о ПДК [КоАП] в России *de facto* существовала комплексная система доказательства состояния опьянения, опирающаяся на два пороговых значения — 0,5 и 1 г/л. Такая система гармонично сочетала в диагностике объективность и индивидуальный подход. Кроме того, Приказом Минздрава РФ в 2003 г. [Приказ Минздрава РФ, 2003] был официально признан ПДК (0,5 г/л) для случаев освидетельствования в условиях стационара, когда из-за полученных травм или иных заболеваний описание клинической картины опьянения невозможно, и диагноз выносится лишь на основании анализа крови.

С другой стороны, в Западных странах процедура освидетельствования на состояние опьянения (DUI) в настоящее время включает оценку клинических симптомов⁷ и даже дифференцировку наказания за превышение ПДК в зависимости от их выраженности (в некоторых штатах США). Таким образом, объединение противоположных на первый взгляд тенденций повышает доказательную силу диагностики.

ПАРАЛЛЕЛИЗМ В РАЗВИТИИ НАУКИ И ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЙ СФЕРЫ

Развитие законов, предусматривающих ответственность за вождение в состоянии опьянения, происходило параллельно накоплению научных знаний. Впервые закон, вводящий, с опорой на

⁶ Это не означает отсутствие влияния, т.к. оно выявляется только при применении специальных методов, не используемых в обычной практике освидетельствования.

⁷ Не следует думать, что полицейские специалисты по освидетельствованию недостаточно квалифицированы для этого: программа подготовки офицеров полиции включает экзамены по следующим дисциплинам: закон, анатомия, физиология, фармакология и химия, а также проведение экспериментов с испытуемыми по изучению абсорбции и элиминации алкоголя [Moynham et al.].

работы Видмарка, понятие «ПДК» был принят в Норвегии в 1936 г. (0,5 г/л⁸), а в 1941 г. — в Швеции и Дании. В дальнейшем, с развитием более избирательных методов определения этанола в жидких средах, все страны Запада приняли подобные законы, содержащие, однако, разные значения ПДК. Первой из них, помимо Скандинавских стран, была Великобритания (1967 г., 0,8 г/л). Ее успех в отношении снижения числа аварий на дорогах стимулировал к принятию аналогичного закона Канаду (1969), а к 1978 г. большинство штатов США имели узаконенный порог 1,0 г/л. При выборе значений ПДК законодатели опирались на результаты клинических исследований — все они лежат в диапазоне концентраций, в котором клиническая картина опьянения «может быть обнаружена» и «присутствует обязательно». По мере развития технических устройств, позволяющих оценить тонкие психомоторные реакции, появилось множество работ, свидетельствующих о снижении навыков вождения при более низком уровне этанола, на что немедленно среагировала законодательная система: в Швеции и Норвегии значения ПДК были понижены до 0,21 г/л (1990 г.), что означает практически запрет на употребление алкоголя перед вождением, в большинстве штатов США — до 0,8 г/л [Evans, 2004]. Изменились и рекомендации Европейской «Конвенции о дорожном движении», Вена, 8.11.1968 г. с поправками от 01.05.1971 г. (снизились с 0,8 до 0,5 г/л). Обширные статистические данные, однако, свидетельствуют, что эта мера не принесла успеха. По мнению самого авторитетного исследователя в этой области, соотечественника Видмарка Джонса (A.W. Jones), а также и других авторов, величина принятой ПДК никак не влияет на частоту ДТП, являясь скорее политическим, чем научно обоснованным выбором, т.к. подавляющее число аварий, происходящих под влиянием алкоголя, сопровождается гораздо более высоким уровнем этанола (в среднем 1,73 г/л) [Jones, 2004, Evans, 2004]. Важно подчеркнуть, что все эти нормы характеризуют концентрации этанола в крови, хотя в Великобритании сохранилась также норма ПДК для мочи — 1,07 г/л.

Очевидные неудобства отбора образца для анализа стали причиной поиска иных аналитических технологий. Альтернативой крови и мочи стал выдыхаемый воздух. Простота отбора этой биосреды привлекла к ней внимание изобретателей и исследователей, однако становление метода определения этанола в выдыхаемом воздухе как доказательного оказался длительным и нелегким.

Первый прибор для этой цели — стационарный дранкометр (Drunkometer) был создан еще в 1938 г. Р.Н. Харгером (Rolla N. Harger) [Evans, 2004, National safety council]. Годом раньше Г.С. Форре-

⁸ Для удобства сравнения все значения выражены в единицах, принятых в России — г/л.

стер (Glenn C. Forrester) запатентовал метод выделения этанола из выдыхаемого воздуха и несколько позже создал портативный прибор, удобный для использования в полевых условиях. С 1945 г. основанная им компания Intoximeters (США) стала лидером в производстве таких приборов для органов охраны правопорядка [Intoximeters]. Изобретателем одного из лучших по сей день прибора считается Р. Боркенштейн (Robert Borkenstein), создавший Breathalyzer в 1954 г. [Evans, 2004].

Однако принцип определения этанола в выдыхаемом воздухе в приборах первого поколения был основан на химическом окислении субстрата с последующим фотоколориметрическим определением окрашенных продуктов реакции. Поскольку этим приборам были присущи недостатки, характерные для химического метода, они были вытеснены в начале 1970 годов новыми, использующими инфракрасный метод, основанный на поглощении этанолом энергии при длинах волн 3,4 и 9,5 мкм, а чуть позже к ним присоединились приборы с электрохимическим детектором. Оба метода отличаются высокой специфичностью, точностью и линейностью во всем диапазоне измеряемых концентраций, соответствующими государственному стандарту при испытании *in vitro*, поэтому, в частности, а также благодаря легкости использования и возможности работы в полевых условиях, на месте происшествия, эти приборы быстро обрели популярность в мире и широко используются в самых различных областях и в первую очередь — для юридически значимых анализов в контроле дорожного движения [Simpson et al., 2007, Forensic Issues, 2008]. Помимо компании Intoximeters старейшая (основанная в 1889 г.) фирма Draeger (Германия), специализирующаяся на изобретении и производстве дыхательного оборудования, включилась в производство приборов обоих типов, а впоследствии к ним присоединилась фирма Lion laboratories Ltd (Великобритания), запатентовавшая оригинальный электрохимический детектор fuel cells [<http://www.alcotest.ru/company/>]. До сих пор эти три крупнейшие фирмы являются лидерами на мировом рынке, совершенствуя свою продукцию в соответствии с требованиями закона.

Изобретатели первых приборов Харгер и Боркенштейн вместе с тем изучали теорию метода [Hlastala]. Суть вопроса состояла в том, насколько уровень этанола в выдыхаемом воздухе отражает его концентрацию в крови. Принцип метода основан на законе Генри, связывающем концентрацию газа в растворе с его парциальным давлением над жидкостью. Впервые в пульмонологии закон Генри был использован для определения концентрации азота в выдыхаемом воздухе после вдыхания чистого кислорода с целью оценки величины «мертвого пространства» в работах Рана [Rahn et al, 1946] и Фоулера [Fowler, 1948]. В отсутствии совершенных приборов для определе-

ния этанола было постулировано, что закономерности, характерные для малорастворимых газов, распространяются на этанол, и кривая роста уровня этанола в выдыхаемом воздухе выходит на плато при длительном равномерном выдохе. В условиях закрытой системы, имеющей место при использовании симулятора паров этанола, в работах Харгера и Боркенштейна было определен коэффициент распределения (partition ratio) этанола в системе газ:жидкость, равный 1:2100; авторы полагали, что этот коэффициент отражает соотношение концентраций этанола в альвеолярной крови и выдыхаемом воздухе. Эта величина была принята мировым научным сообществом, по мнению одного из основоположников метода — Джонса — без серьезного обсуждения [Jones, Andersson, 1996] и до сих пор используется в большинстве приборов для пересчета концентрации в выдыхаемом воздухе в концентрацию в крови. Законодательства разных стран отреагировали на это открытие: были установлены ПДК для выдыхаемого воздуха путем деления принятой в стране ПДК в крови на 2100 (Швеция, Норвегия, Германия, США, Канада) [Jones, 1992].

В дальнейшем, по мере совершенствования приборов и накопления опыта, было обнаружено, что коэффициент пропорциональности варьирует у разных людей и у одного индивида при разных исследованиях в чрезвычайно широких пределах: от 1555 до 3005 [Dubowski, 1985] или от 1834 до 3259 [Lindberg et al, 2007], что существенно снижает доказательную силу метода при необходимости выражения результатов в единицах концентрации в крови. Главной фигурой в исследованиях этого периода был Курт Дубовски (К.М. Dubowski), досконально изучивший все влияющие на результат факторы и отработавший технику выполнения анализов [Dubowski, 1974; 1975]. Его рекомендации (в частности, указания на необходимость двойного исследования, на оптимальный временной интервал между тестами и допустимое расхождение между результатами, длительность выдоха и объем воздуха) приняты при разработке действующей ныне процедуры освидетельствования в США и других странах. В научной литературе с начала 80-х годов до сих пор ведется острая дискуссия по поводу величины этого соотношения, нашедшая отражение в принятых разными странами разных законодательных нормах. Так, в Великобритании, Малайзии, на части Африканского континента принято считать его равным 1/2300, в России — (до июля 2008 г.) — 1/2200, во Франции и Новой Зеландии — 1/2000 [Lion, 1995; Медицинское освидетельствование, 1988; Gainsford et al., 2006].

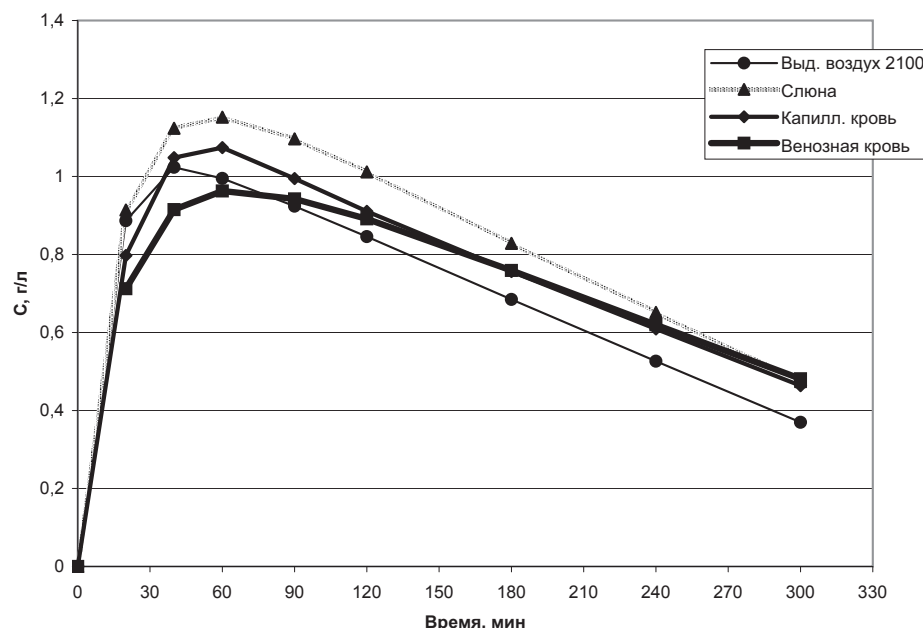
Развитие физиологии дыхания в 70 — 80-х годах 20-го века позволило объяснить этот феномен. В 1975 г. Райт (Wright) с соавт. создал термодинамическую модель дыхательной функции в отношении

этанол, которая в дальнейшем была развита и детализирована работами Гластала (Hlastala), Джонса и Лабианка (Labianca) [Hlastala, 1985; 1988; 1998; 1998; 2001; 2001; 2002; Jones, 1982]. При помощи термодинамической модели было показано, что этанол, поступающий из крови в воздух альвеол, вообще не содержится в выдыхаемом воздухе. Основная доля обмена этанола происходит в верхних дыхательных путях, площадь которых, как и объем легких, как известно, сильно варьирует у разных людей в зависимости от пола, возраста, роста и массы тела. Термодинамическая модель объясняет не только различия коэффициента пропорциональности концентраций этанола в крови и воздухе у разных людей, но чрезвычайно широкие колебания этого параметра при разных исследованиях у одного индивида. Поскольку даже в конце форсированного однократного выдоха невозможно получить фракцию альвеолярного воздуха — некоторый объем (минимальный объем) всегда остается в легких, концентрация этанола в выдыхаемом воздухе не выходит на плато после выдоха объема, равного «мертвому пространству» (т.е. объему воздушных путей), как считалось ранее, а продолжает равномерно повышаться по мере выдоха. Иными словами, конечный результат измерений зависит от продолжительности выдоха [Jones, 1982; Simpson et al., 2007], а точнее, от того, какую долю он составляет от максимального объема легких данного индивида [Bell, Flack]. Это означает, что если прибор автоматически отбирает одинаковый объем воздуха у всех испытуемых, то у людей с меньшим объемом легких он составит больший процент от максимально возможного и, соответственно, концентрация этанола окажется ближе к истинной (т.е. к концентрации в крови альвеолярных капилляров), чем у людей с большим объемом легких.

Помимо проблем воспроизводимости анализ выдыхаемого воздуха включает в себе проблему физиологического характера. Распределение этанола в водной фазе организма протекает во времени, поэтому соотношения концентраций в разных биосредах меняются в зависимости от кинетической фазы. В частности, хорошо известен феномен артериовенозной разности концентраций ксенобиотика. Источником этанола в выдыхаемом воздухе является кровь альвеолярных капилляров, концентрация этанола в которой близка его уровню в артериальной крови. В процессе освидетельствования, однако, наряду с выдыхаемым воздухом используется не артериальная, а венозная кровь. Соотношение концентраций этанола в венозной и артериальной крови зависит от кинетической фазы этанола: [Gubala, Zuba, 2002; Jones et al., 2004; Martin et al., 1984]. То же относится и к крови альвеолярных капилляров, в которой концентрация этанола определяется путем анализа выдыхаемого воздуха [Баринская, 2011, Баринская и др., 2006; 2007; 2008; Gubala, Zuba, 2003] (рис. 1).

Считая некорректным определение концентрации этанола в крови по его содержанию в выдыхаемом воздухе, многие авторы (Дубовски, Гластала и др.) предлагают выражать степень интоксикации непосредственно в единицах концентрации этанола в выдыхаемом воздухе, изъясая из закона норму ПДК для крови [Dubowski, 1985; Hlastala, 2001; Mason, Dubowski, 1976]. Данное предложение тем более заманчиво, что, поскольку содержание этанола в артериальной крови и, следовательно, крови альвеолярных капилляров отражает его уровень в мозге, теоретически анализ выдыхаемого воздуха более информативен для диагностики опьянения по сравнению с анализом венозной крови. Однако когда отбор

Рис. 1.
Зависимость соотношений концентраций этанола в биосредах от времени, прошедшем после приема алкоголя [Баринская, 2011]



выдыхаемого воздуха невозможен (в случае травмы, например), освидетельствование приходится выполнять путем анализа крови, и тогда применение двух норм ПДК вновь приводит к необходимости выбора коэффициента соответствия. Эта тенденция нашла отражение в законодательно принятых в некоторых странах (в том числе и в России в 2008 – 2010 гг.) нормах ПДК, выраженных в единицах концентрации алкоголя как в крови, так и в воздухе. В большинстве стран этот коэффициент принят на законодательном уровне, так что с его применением ПДК, выраженный в единицах концентрации в крови, с точки зрения закона (юридического, но не биологического!) точно соответствует ПДК, выраженному в единицах концентрации в выдыхаемом воздухе. Например, принятый в Великобритании ПДК для крови составляет 80 мг/100 мл, что при утвержденном коэффициенте 2300 соответствует 35 мкг/100 мл ВВ. В России коэффициент был равен, согласно международной «Конвенции о дорожном движении», 2000, ибо таким оказалось соотношение между двумя принятыми нормами – 0,3 г/л ВК и 0,15 мг/л ВВ.

Причина некорректности пересчета, или механизм ошибки, состоит в следующем. Судя по данным огромного количества исследований, соотношение концентраций этанола в венозной крови и выдыхаемом воздухе в фазе абсорбции (в среднем) близко к 1900, а в фазе элиминации (в среднем) – к 2400. Это означает, что при выборе любого из них и исключении из процесса освидетельствования оценки клинической симптоматики диагноз будет зависеть от того, какая биологическая среда исследуется – выдыхаемый воздух или венозная кровь: если освидетельствование происходит на фоне абсорбции этанола, то при выборе, например, первого коэффициента преимущество получают те лица, у которых отбирается на анализ кровь, если на фоне элиминации – те, у которых анализируется воздух, а при выборе второго – наоборот [Jones, Andersson, 2003; Simpson, 1989],

причем в силу нестабильности соотношения даже в рамках фазы элиминации, степень неравенства (при использовании любого коэффициента пересчета) будет зависеть от времени, прошедшем после приема алкоголя [Lindberg et al, 2007].

Учитывая, что по статистике большинство аварий происходит примерно через 1 час после употребления алкоголя [Lewis, 1987], выявленная при освидетельствовании концентрация этанола в выдыхаемом воздухе, равная 0,8 г/л (ПДК в США), может свидетельствовать как о фазе абсорбции, так и о фазе элиминации, так что принятый коэффициент пересчета (2100) является компромиссным решением вопроса. Выявленная при освидетельствовании концентрация, равная 0,2 или 0,3 г/л (ПДК в Швеции и РФ), однозначно свидетельствует о фазе элиминации (или о приеме алкоголя перед дверью кабинета освидетельствования), т.к. достигается за 6 минут после приема алкоголя. В этом случае в целях правосудия следовало бы принять более высокий коэффициент, точнее отражающий соотношение концентраций в фазе элиминации. Таким образом, можно констатировать, что в данном вопросе при законодательном закреплении норм ПДК в выдыхаемом воздухе и крови научные данные были проигнорированы – возможно, потому, что из-за нестабильности (постоянного роста) соотношения со временем никакой выбор не обеспечит равенства условий для освидетельствуемых. Единственным способом избежать зависимости результата от объекта исследования является использование такой жидкой среды организма, в которой кинетическая кривая этанола совпадает с кривой в выдыхаемом воздухе. Множество литературных источников указывают на возможность применения в юридических целях капиллярной крови и слюны, т.к. формы кинетических кривой этанола в этих средах и выдыхаемом воздухе практически совпадают, обеспечивая стабильность соотношения почти на всем (за исключением короткого периода в

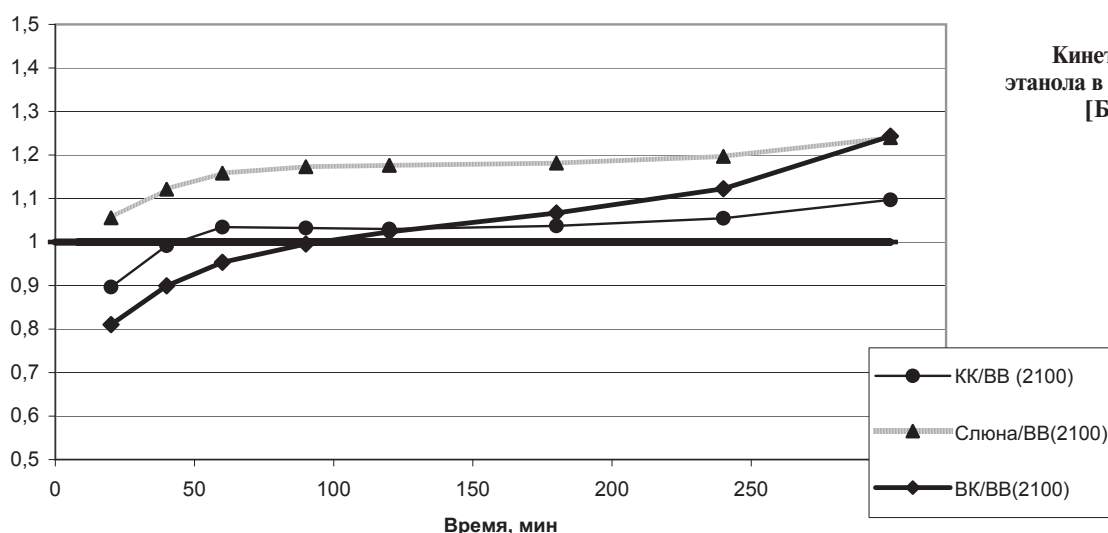


Рис. 2.
Кинетические кривые
этанола в биосредах крови
[Баринская, 2011]

фазе абсорбции) протяжении кинетической кривой [Gubala, Zuba; 2002; 2003; Gubala et al.; Jones et al., 1989; Jones, 1993] (рис.1, 2).

В настоящее время это предложение пока не услышано законодателями, несмотря на то, что его адептом — по крайней мере в отношении капиллярной крови — выступает такое авторитетное лицо, как Алан У. Джонс. Возможно, отчасти потому, что не все методы исследования допускают использование микрообъемов образца. Во всяком случае, оно, очевидно, послужит стимулом к разработке таких методов, поскольку анализ слюны, например, имеет преимущество перед анализом венозной крови не только в отношении доказательности диагноза, но и в отношении травматичности и инвазивности отбора образца.

Исходя из изложенных фактов, может показаться, что законодательство всегда следует (или не следует) за достижениями научно-технического прогресса. На самом деле эти две сферы общественного бытия взаимно влияют на развитие друг друга; пользуясь физиологической терминологией, их взаимоотношения можно было бы охарактеризовать как реципрокные. Юридическая сфера, развиваясь, требует от доказательной базы большей точности и «чистоты» в отношении возможных фальсификаций.

Это послужило толчком для эволюции измерительных приборов для реализации химико-токсикологического диагностического подхода. Эволюция протекала в направлении улучшения метрологических характеристик (снижении погрешностей) и повышении «доказательности»; в это понятие входит появление электронной памяти, возможности распечатки результатов на твердом носителе, компьютерного интерфейса для сброса памяти, а также возможности компьютерной фиксации процедуры измерения и оформления результатов on line. Данные только таких приборов принимаются судами, и их практически невозможно опровергнуть. Все эти изменения относятся к технической модификации; в отношении принципа детекции ничего нового в последние десятилетия не произошло, если не считать появления прибора с комбинацией инфракрасного и электрохимического детекторов (DataMaster), регламентированного для доказательных анализов в США. В отдельных случаях эти модификации плачевно отразились на качестве; так, эксплуатационные характеристики продукции Lion laboratories Ltd сильно ухудшились по сравнению с первым поколением приборов, работающим в московской системе медицинского освидетельствования с 1989 г. по сей день.

Современная научная мысль работает в направлении иных методик: количественное определение этанола в следах выделений потовых желез на ладонях и пальцах рук детекторами, встроенными в руль автомобиля, позволило бы разработать замок, блокирующий вождение в случае превышения ПДК

(аналогичные устройства, анализирующие выдыхаемый воздух, уже созданы), однако в этом случае приходится изучать кинетику этанола в поте и, сопоставляя концентрации с капиллярной кровью, находить коэффициент соответствия. Законодателям, по всей видимости, придется принимать «ПДК для рук».

Клинические методы диагностики также прогрессируют технически: в США, например, в пунктах освидетельствования установлена специальная аппаратура, оценивающая выполнение тестов и реакцию глаза; распечатки результатов измерений могут быть представлены суду. В России одной из причин устранения в 2008 г. клинической диагностики из процедуры медицинского освидетельствования на алкогольное опьянение явилась как раз недостаточная доказательная надежность заключения врача, не подтвержденная объективными измерениями. Этот недостаток, предоставляющий неограниченные возможности фальсификации, может легко быть устранен при наличии современного технического оснащения (дорогостоящего) или хотя бы видеозаписи процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОПТИМАЛЬНЫЙ ДЛЯ РОССИИ ПРИНЦИП ДИАГНОСТИКИ

При выборе оптимальной модели освидетельствования на состояние алкогольного опьянения, на наш взгляд, следует учитывать следующие обстоятельства.

Показано, что даже при опьянении легкой степени навыки вождения серьезно снижаются и возвращаются к индивидуальной норме лишь на третьи сутки после полной элиминации этанола из крови [Lowrell, 1982, Латепков. 1981, Латепков, 1989]. Теоретически существует возможность определения недавнего употребления алкоголя (по титру антигенов к ацетальдегиду или концентрации таких метаболитов этанола, как этилсульфаты, этилфосфаты, этилглюкурониды в моче), хотя в практическом отношении эти методы пока не разработаны: неизвестно, можно ли с их помощью оценить давность употребления алкоголя с точностью до суток. Однако невозможно представить закон, запрещающий употребление алкоголя в течение двух дней до управления транспортным средством.

О влиянии низких концентрациях этанола (до 0,5 г/л) на навыки вождения (подчеркнем — не на клинические признаки, выявляемые с помощью рутинных психомоторных тестов) в научном мире нет единого мнения: экспериментальные работы с применением низких доз это влияние отрицают как для интолерантных, так и для толерантных к алкоголю лиц [Giorgetti et al.], тогда как другие утверждают обратное. Возможно, это связано не только с различиями в применяемых тестах [Clarke's Analysis, 2011],

но и с тем, что в последнем случае низкие концентрации этанола выявлены в фазе элиминации после употребления высоких доз [Lowrell, 1974], причем чем выше была концентрация этанола в период интоксикации, тем более выражено снижение навыков вождения в постинтоксикационный период [Gold et al., 1973] независимо от субъективного самочувствия [Seppälä et al., 1976]. Различить эти ситуации в ходе освидетельствования, без дополнительной надежной информации, невозможно. Оценить степень снижения навыков вождения под воздействием низких концентраций этанола в ходе освидетельствования также невозможно даже при наличии специальных технических устройств, поскольку неизвестен их индивидуальный уровень в отсутствие алкоголя. Поэтому самым разумным является компромиссное решение: запрет на управление автомобилем при концентрации этанола, превышающей определенный (низкий) порог, игнорируя при этом, что некоторому числу граждан, у которых небольшое превышение этого порога не ухудшит навыки вождения, придется отказаться от приема «пинты пива» перед тем как сесть за руль. При этом законодательство не должно оперировать понятием «состояние опьянения», поскольку клинических признаков опьянения в этом случае выявить не удастся⁹.

При выборе величины этого порога следовало бы, по примеру других стран, ориентироваться на результаты в высшей степени достоверных статистических исследований, проведенных Боркенштейном с соавт. в начале 60-х в Мичигане и повторенных Москвичом с соавт. в 2000 г. во Флориде и Калифорнии. Первое из них включало анализ 6000 случаев ДТП с участием пьяных водителей и 7500 контрольных случаев, в которых водители не употребляли алкоголь, второе — 5000 и 10000, соответственно. Согласно этим исследованиям, риск ДТП существенно возрастает при концентрации этанола в крови начиная с 0,8 г/л. При концентрации 0,2 г/л он практически отсутствует (равен риску в контрольной группе), при концентрации 0,4 г/л — возрастает в 1,4 раза, при 0,8 г/л — в 2,7 раза [Clarke's Analysis, 2011].

Список литературы

- Баринская Т.О. Химико-токсикологическое исследование кинетики этанола в крови, выдыхаемом воздухе, слюне и моче (к медицинскому освидетельствованию на состояние опьянения) // Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. — Москва, 2011.
- Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И. Кинетика этанола в биологических средах. Ж. «Судебно-медицинская экспертиза», 2006 г., № 1, стр. 27 — 32.
- Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И. Соотношения концентрации этанола в выдыхаемом воздухе и крови после однократного приема алкоголя. — Ж. Наркология, 2008, № 1.
- Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И., Морозов Ю.Е. Кинетика этанола в биологических средах // Наркология. — 2007. — № 5. — С. 50 — 57.
- Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях, раздел IV, статья 27.12, статья 7, примечание (отменено с 26.06.2010 г.).
- Латепков В.П. Хронопатофизиология острой алкоголизации // Тез. докл. 4 Всесоюзного съезда патофизиологов. — Кишинев, Москва, 1989. — Т. 1. — С. 396.
- Латепков В.П. Хронотоксикология алкоголя // В сб. «Хронобиология и хронопатология: тез. докл.». — М., 1981. — С. 146.
- Медицинское освидетельствование для установления факта употребления алкоголя и состояния опьянения (методические указания). Утверждено зам. Министра здравоохранения СССР А.М. Москвичевым 01.09.1988 г.
- Приказ Минздрава РФ от 14 июля 2003 г. N 308 "О медицинском освидетельствовании на состояние опьянения".
- Bell C.M., Flack H.J. Examining Variables Associated with Sampling for Breath Alcohol Analysis. — <http://www.druglibrary.org/schaffer/MISC/driving/s5p3.htm>
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Fourth edition. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011, 2473 p.
- Dubowski K.M. Absorption, Distribution and Elimination of Alcohol: Highway Safety Aspects // Journal of Studies on Alcohol. Supp.— 1985. — Vol. 10. — P. 98 — 108.
- Dubowski K.M. Biological Aspects of Breath-Alcohol Analysis // Clin. Chem. — 1974. — Vol. 20, № 2. — P. 294 — 299.
- Dubowski K.M. Studies in Breath-Alcohol Analysis: Biological Factors // International Journal of Legal Medicine. — 1975. Vol. 76. — P. 93.
- Evans Leonard. Traffic Safety. Bloomfield Hills, MI; Science Serving Society, 2004.
- Forensic Issues in Alcohol Testing. Ed. By Karch S.B., CRC Press, 2008, p. 21 — 64.
- Fowler W. Lung Function Studies: The Respiratory Dead Space. American Journal of Physiology, 1948, v. 154, pp. 405-416.
- Gainsford A.R., Fernando D.M., Lea R.A., Stowell A.R. A Large-Scale Study of the Relationship Between Blood and Breath Alcohol Concentrations in New Zealand Drinking Drivers // Journal of Forensic Sciences. — 2006 — Vol. 51, № 1. — P. 173 — 178.
- Giorgetti R., Zancaner S., Brusini G., Castagna F., Fenato F., Rossi A., Ferrara S.D. // Low Blood Alcohol Concentrations and Psychomotor Performance in Tolerating and Non-Tolerating Subjects. www.druglibrary.org/schaffer/misc/driving/s22p4.htm
- Gold C., Tichauer G.R., Wolkenberg R.C. Pharmacokinetic study of alcohol hangover // Amer. Association for Automotive Medicine, Proc. 17th. — Oklahoma City. 1973. — P. 351 — 363.
- Gubala W., Zuba D. Comparison of Ethanol Pharmacokinetics in Blood, Breath and Saliva. — Drug and Alcohol Detection and Screening. — P. 1115-1122. [http://www.saaq.gov.qc.ca/t2002/actes/pdf/\(34a\).pdf](http://www.saaq.gov.qc.ca/t2002/actes/pdf/(34a).pdf)

⁹ В ином случае термин «состояние опьянения» должен быть расшифрован так, как это имело место в КоАП в период с 2008 по 2010 г.

22. Gubala W., Zuba D. Gender differences in the pharmacokinetics of ethanol in saliva and blood after oral injection. — *Polish Journal of Pharmacology*, 2003, v. 55, № 4, pp. 639-644.
23. Gubala W., Zuba D. Saliva as an alternative specimen for alcohol determination in the human body // *Polish Journal of Pharmacology*, 2002, v. 54, pp. 161 – 165.
24. Gubala W., Zuba D., Piekoszewski W. Variability of BAC/BrAC, BAC/SAC and SAC/BrAC Ratios During Absorption and Elimination of Alcohol. — *Drug and Alcohol Detection and Screening*. — P. 1123-1127, [http://www.saaq.qc.ca/t2002/actes/pdf/\(34a\).pdf](http://www.saaq.qc.ca/t2002/actes/pdf/(34a).pdf)
25. Hlastala M.P. Physiological Laws of Alcohol Breath Testing. — www.mphlastala.com/Physiological%20Laws%20of%20ABT.pdf
26. Hlastala M.P. The Alcohol Breath Test — A Review // *J. Appl. Physiol.* — 1998. — Vol. 84, № 2. — P. 401 – 408.
27. Hlastala M.P. Why Breath Tests of Blood-Alcohol Don't Work. — *The Big Apple Seminar*, May 25, 2001. — www.mphlastala.com/NYSBA%2001.pdf
28. Hlastala, M. P. A New Paradigm for the Alcohol Breath Test. *DWI Journal*, 1998, v. 13, pp. 1-7.
29. Hlastala, M. P. Breathing Related Limitations to the Alcohol Breath Test. *DWI Journal: Science and Law*, 2001, v. 17, pp. 1-4.
30. Hlastala, M. P. Physiological Errors Associated with Breath Alcohol Testing. *The Champion*, 1985, July, pp. 16-19.
31. Hlastala, M. P. Physiology of Alcohol in the Body. *Trial News*, 1988, v. 23, № 8, pp. 2-14.
32. Hlastala, M. P. The Alcohol Breath Test. *Journal of Applied Physiology*, 2002, v. 93, pp. 405-406.
33. http://ru.wikipedia.org/wiki/Определение_содержания_алкоголя_в_крови
34. <http://www.alcotest.ru/company/>
35. Intoximeters. Over 60 Years in the Breath Alcohol Testing Field <http://www.intox.com/aboutus.asp>
36. Jones A.W. Alcohol and driving — The road ahead. *Proceedings 17th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, Glasgow, Scotland, 2004, 6 pp.
37. Jones A.W. Blood and breath alcohol concentrations // *B.M.J.* — 1992/ — Vol. 305. — P. 955.
38. Jones A.W. Effect of temperature and humidity of inhaled air on the concentration of ethanol in a man's exhaled breath // *Clin. Sci.* — 1982. — Vol. 63. — P. 441 – 445.
39. Jones A.W. Erik M.P. Widmark — Bridged the gap between forensic toxicology and alcohol and traffic safety research // *Annals de Toxicologie Analytique*, 2007, vol. XIX, № 4, pp. 294 – 295.
40. Jones A.W. How Breathing Technique Can Influence the Results of Breath-Alcohol Analysis // *Medicine, Science, and Law.* — 1982. — Vol. 24, № 4. — P. 275.
41. Jones A.W. Pharmacokinetics of Ethanol in Saliva: Comparison with Blood and Breath Alcohol Profiles, Subjective Feelings of Intoxication, and Diminished Performance // *Clinical Chemistry.* — 1993. — Vol. 39, № 9. — P. 1837-1844.
42. Jones A.W., Andersson L. — Variability of the Blood/Breath Ratio in Drinking drivers. — *Journal of Forensic Sciences*, 1996, 41, № 6, 916-921.
43. Jones A.W., Andersson L. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. — *Forensic Sci. Int.*, 2003, v. 132, № 1, pp. 18-25.
44. Jones A.W., Jönsson K. Å. Between-subject and within-subject variations in the pharmacokinetics of ethanol // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — V. 37, — p. 427 – 431.
45. Jones A.W., Jönsson K. Å., Jorfeldt L. Differences between Capillary and Venous Blood-Alcohol Concentrations as a Function of Time after drinking, with Emphasis on Sampling Variations in Left vs Right Arm // *Clin. Chem.* — 1989. — Vol. 35, № 3. — P. 400-404.
46. Jones A.W., Lindberg L., Olsson S.G. — Magnitude and time-course of arterio-venous differences in blood-alcohol concentration in healthy men. — *Clin. Pharmacokinet.*, 2004, v. 43, № 15, 1157-1166.
47. Lewis K.O. Back calculation of blood alcohol concentration // *British medical journal*, 1987, v. 295, pp. 800 – 801.
48. Lindberg L., Brauer S., Wollmer P., Goldberg L., Jones A.W., Olsson S-G. Breath alcohol concentration determined with a new analyzer using free exhalation predicts almost precisely the arterial blood alcohol concentration // *Forensic Sci. Int.* — 2007. — Vol. 168, № 2-3. — P. 200-207.
49. Lion Alcolmeter™ S-D2. Operating Instruction Manual. — 1995. — Lion Laboratories plc, A1.4.
50. Lowrell H. Effects of small doses of alcohol in driver performance in emergency traffic situation // *Accid. Anal. & Prev.* — 1974, — V. 9, № 3
50. Lowrell H., Törros J. Hang-over effects of alcohol on driver performance // 1982.
50. Martin E., Moll W., Schmid P., Dettli L. The pharmacokinetics of alcohol in human breath, venous and arterial blood after oral ingestion. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1984, v. 26, № 5, pp. 619-626.
51. Mason M.F., Dubowski K.M. Breath-alcohol analysis: uses, methods, and some forensic problems — review and opinion // *J. Forensic Sci.* — 1976. — Vol. 21, № 1. — P. 9 – 41.
52. Moynham A.F., Perl J., Anderson S.G., Jennings S.R., Starmer G.A. Evidential Breath Analysis in New South Wales: An Exercise in Pragmatism. <http://casr.adelaide.edu.au/T95/paper/s5p5.html>
53. National safety council. A history of the committee on alcohol and other drugs (CAOD) <http://downloads.nsc.org/pdf/NSCHistoryofCAOD.pdf>
54. Rahn, H. Mahoney J., Otis A. B. and Fenn, W. O. A Method for the Continuous Analysis of Alveolar Air. *Journal of Aviation Medicine*, 1946, v. 7, pp. 173-178.
55. Seppälä T. et al. Effects of hangover on psychomotor skills related to driving: modification by fructose and glucose // *Acta Pharmacol. et toxicol.* — 1976, — V. 38. — P. 209 – 218.
56. Simpson C.D., Kerby J.A., Kerby S.E. Varying Length of Expiration Blow and End Result Breath Alcohol. *International Journal of Drug Testing*, 2007, v. 3, at <http://www.owidenselaw.com/DATAMASTER%20Michigan%20Breath%20Test%20Operator%202003%20Training%20Manual.pdf>
57. Simpson G. Do Breath Test Really Underestimate Blood Alcohol Concentration? // *J. Anal. Toxicol.* — 1989. — Vol. 13, № 2. — P. 120.

Г.В. Раменская,
д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой
фармацевтической химии с курсом токсикологической
химии фармацевтического факультета, директор
НИИ фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.А. Шевелева,
к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической
химии с курсом токсикологической химии
фармацевтического факультета Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

И.Е. Шохин,
к.фарм.н., ассистент кафедры фармацевтической
химии с курсом токсикологической химии
фармацевтического факультета
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
сотрудник ООО «Технология лекарств»

Ю.В. Медведев,
ассистент кафедры фармацевтической
и токсикологической химии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
сотрудник ООО «Технология лекарств»

Т.А. Ярушок,
аспирант кафедры фармацевтической химии с курсом
токсикологической химии фармацевтического
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;
сотрудник ООО «Технология лекарств»

G.V. Ramenskaya,
Doctor of pharmacy, prof., head of the chair
of pharmaceutical chemistry with a course of toxicological
chemistry of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

M.A. Sheveleva,
PhD, assistant of the chair of pharmaceutical chemistry
with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

I.E. Shokhin,
PhD, assistant of the chair of pharmaceutical
chemistry with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

Yu.V. Medvedev,
assistant of the chair of pharmaceutical chemistry
with a course of toxicological chemistry
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

T.A. Yarushok,
post-graduate student of the chair of pharmaceutical
chemistry with a course of toxicological
chemistry of the First MSMU named after I.M. Sechenov

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОПИРАМАТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРОЛИКОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ С ПРЕДКОЛОНОЧНОЙ ДЕРИВАТИЗАЦИЕЙ

THE DETERMINATION OF TOPIRAMATE IN PLASMA RABBIT BLOOD BY HPLC WITH SPECIFIC DERIVATIZATION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владиславовна Раменская, заведующая кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии

Адрес: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13, здание фармацевтического факультета, 3 этаж, кабинеты 35–45 (фармацевтическая химия, экология) 5 этаж, кабинеты 70–73, 77–88 (токсикологическая химия)

Телефон: 8 (495) 691-13-92

E-mail: pharma@bk.ru

Аннотация. Разработка и валидация методики определения топирамата в плазме крови кроликов методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией.

Annotation. The paper of Shohin I.E., Ramenskaya G.V., Medvedev Yu.V., Yarushok T.A., Sheveleva M.A.¹ is devoted to development and validation of HPLC method determination of topiramate in rabbit plasma with pre-column derivatization. Topiramate was extracted from plasma by dichloromethane. Derivatization was performed by dansyl chloride in borate buffer. HPLC analysis was performed on C18 column (3 μ m, 4,6 x 75 mm). Acetonitrile – 25 mM phosphate buffer pH 2.50 (30:70) at 1.0 mL/min was used as mobile phase. The standard curve was linear over the range 0.95 μ g/ml to 47.32 μ g/ml of topiramate in plasma. Within-run precision was 1.55 % to 2.12 % and between-run precision was 1.67 % to 8.09 % determined on spiked samples. The accuracy of the method was 1.14 % to 19.62 % (within-run) and 1.74 % to 19.25 (between-run). The lower limit of quantification was 0.95 μ g/ml. The method was applied to preclinical pharmacokinetics study of topiramate drug products in rabbits.

Ключевые слова. Топирамат, плазма, кролики, ВЭЖХ, дериватизация.

Keywords. Topiramate, plasma, rabbits, HPLC, derivatization.

ВВЕДЕНИЕ

Топирамат является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфамат-замещенных моносахаридов (рис. 1).

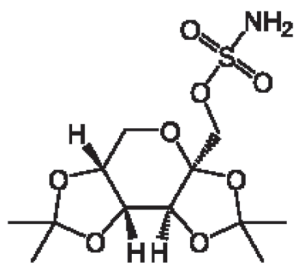


Рис. 1. Структурная формула топирамата

Топирамат всасывается быстро и эффективно после внутреннего применения, его биодоступность составляет 81%. Период полувыведения топирамата из плазмы в среднем составляет 21 ч [1].

Топирамат введен в перечень ЖНВЛП 2012 г. [2]. С учетом того, что одной из важнейших задач Стратегии развития фармацевтической промышленности до 2020 г. является импортозамещение лекарственных средств [3], в ближайшее время можно ожидать развитие разработки и производства в России воспроизведенных ЛС из перечня ЖНВЛП 2012 г, в том числе и топирамата.

Для государственной регистрации в Российской Федерации воспроизведенное лекарственное средство должно пройти сравнительного исследования либо терапевтической эквивалентности, либо биоэквивалентности [4]. Чтобы снизить риски субъектов клинического исследования, связанных с биологической неэквивалентностью ЛС, рекомендуется предварительно проводить доклинические сравнительные исследования фармакокинетики на лабораторных животных. Наиболее часто для данной цели используют кроликов.

Для определения концентрации лекарственных средств и (или) их метаболитов в плазме необходимо использование высокочувствительных аналитических методов.

Определение топирамата в плазме осложнено тем, что этот препарат не обладает способностью поглощать свет в УФ или видимом диапазоне, а также не флюоресцирует [5]. В литературе опубликованы методики определения топирамата в плазме человека методами газовой хроматографии (ГХ) с пламенно-ионизационным и азотно-фосфорным детектором [6], высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-селективным [7] и tandemным масс-спектрометрическим (МС-МС) детектором [8]. Чувствительность ГХ-методик составляет от 500 до 1 мкг/мл [6] в плазме и может быть недостаточной, а tandemные масс-спектрометры являются крайне дорогостоящим оборудованием.

Оптимальным решением для определения топирамата может стать ВЭЖХ с предварительной дериватизацией и флюориметрическим детектированием. Опубликованы методики определения топирамата методом ВЭЖХ с УФ или флюориметрическим детектированием после дериватизации по аминогруппе с FMOC-Cl в плазме крови человека [9–10]. В то же время, чтобы применить данные методики для анализа топирамата в плазме крови кроликов, требуется последующая ревалидация.

Таким образом, разработка и валидация методики определения топирамата в плазме крови кроликов является актуальной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракцию топирамата из плазмы проводили дихлорметаном, дериватизацию путем реакции с дансилхлоридом в боратном буфере. Хроматографирование проводили на колонке C18 3 мкм, 4,6 x 75 мм. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил – 25 mM фосфатный буферный раствор pH 2,50 (30 : 70), скорость потока 1,0 мл/мин.

Калибровочная кривая имела линейную зависимость в диапазоне от 0,95 до 47,32 мкг/мл топирамата в плазме. Прецизионность методики составила от 1,55 до 2,12% на уровне within-run и от 1,67 до 8,09% на уровне between-run. Правильность методики составила от 1,14 до 19,62% на уровне within-run и от 1,74

до 19,25% на уровне between-run. Предел количественного определения — 0,95 мкг/мл. Методика была применена для сравнительного фармакокинетического исследования препаратов топирамата на кроликах.

Растворы и реактивы

Топирамат (гленмарк дженерикс лимитед, Индия, содержание топирамата 98,86%), дансилхлорид (Sigma-Aldrich, кат. номер D2625-1G, Lot# BCBF 3360V), ацетонитрил (для ВЭЖХ, Panreac, Испания), муравьиная кислота (ч.д.а., Panreac, Испания), натрия тетраборат (х.ч., Panreac, Испания), натрия гидроксид (ч.д.а., Panreac, Испания), гексан (х.ч., Химмед, Россия), калия дигидрофосфат (х.ч., Panreac, Испания), фосфорная кислота (ч.д.а., Panreac, Испания). Для приготовления растворов использовалась вода бидистиллированная (Milli-Q Advantage A10, Millipore, Франция).

Образцы чистой и исследуемой плазмы крови кроликов хранили в морозильнике для плазмы Pozis, MM-180/20/35 при температуре от 35 до – 40 °С.

Для приготовления исходного стандартного раствора топирамата, 23,9 мг субстанции топирамата вносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в воде и доводили объем раствора водой до метки. Полученный раствор имел концентрацию топирамата 236,3 мкг/мл. Стандартные растворы топирамата готовили путем разведения исходного стандартного раствора топирамата водой.

Пробоподготовка

200 мкл чистой плазмы крови кроликов (либо плазмы с предварительно прибавленным стандартным раствором топирамата) вносили в микроцентрифужные пробирки Eppendorf с фиксатором закрытия вместимостью 2 мл, прибавляли 1 мл дихлорметана с помощью флакон-диспенсера (Eppendorf, Varispenser 0,5 – 2,5 мл, Германия), встряхивали на шейкере (Biosan, TS-100, Латвия) при 1400 об/

мин в течение 10 мин, центрифугировали на центрифуге (Thermo Scientific, SL16, США) при 15200 об/мин в течение 10 мин и отделяли нижний (органический) слой. Органический слой упаривали на испарителе под током азота (Thermo, Reacti-Therm, США) при 38 °С до получения сухого остатка. К полученному сухому остатку прибавляли 200 мкл 1% раствора дансилхлорида в ацетонитриле и 250 мкл боратного буфера pH 9,5. Дериватизацию проводили при 45 °С в течение 30 мин, затем снова упаривали на испарителе под током азота при 45 °С до получения сухого остатка. Полученный сухой остаток

Условия хроматографирования

Количественное определение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе (Waters Alliance e2695, Сингапур) с флуориметрическим детектором 2475 ($\lambda_{ex} = 300$ нм, $\lambda_{em} = 495$ нм). В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрил – 25 мМ фосфатный буферный раствор pH 2,50 30:70 (10,2 г калия дигидрофосфата растворяли в 3000 мл воды, доводили pH до 2,50 фосфорной кислотой). Фазу предварительно профильтровали и дегазировали. Скорость потока подвижной фазы: 1 мл/мин. Разделение происходило с использованием хроматографической колонки Waters Symmetry C18 3 мкм, 4,6 x 75 мм, предколонка Waters Atlantis T3 5 мкм, 4,6 x 20 мм при температуре 20 °С.

Объем вводимой пробы: 5 мкл. Время хроматографирования: 18 мин. Время удерживания топирамата составило около 11 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Валидация методики

Валидацию методики проводили согласно руководствам по валидации биоаналитических методик FDA (Guidance for Industry: Bioanalytical method

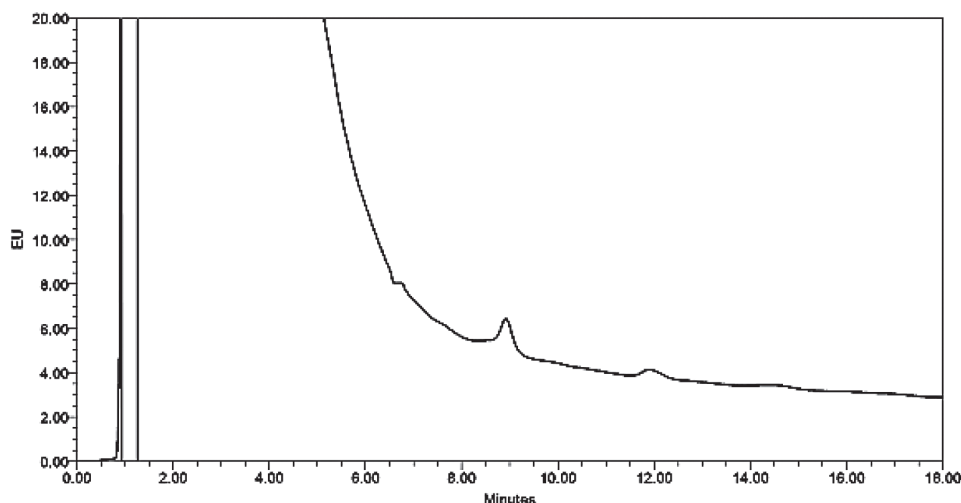


Рис. 2. Хроматограмма чистой плазмы кроликов

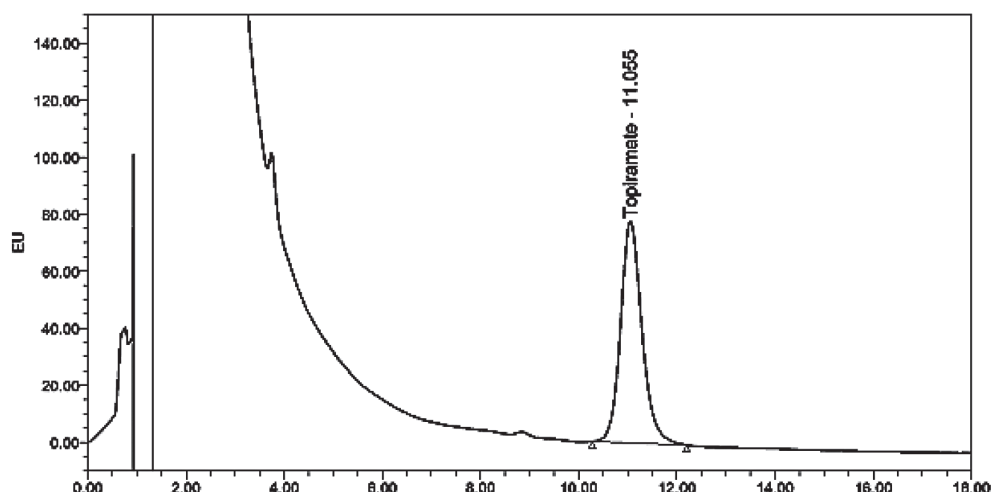


Рис. 3. Хроматограмма чистой плазмы кроликов с добавлением стандартного раствора топирамата до получения концентрации 9,45 мкг/мл

validation, 2001) [11] и EMA (Guideline on validation of bioanalytical methods, 2009) [12] по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность (на уровне within-run и between-run), предел количественного определения.

Специфичность

Производили анализ 6 образцов чистой плазмы, образца чистой плазмы с прибавлением стандартного раствора топирамата до получения концентрации 9,45 мкг/мл по вышеописанной методике. На хроматограммах образцов чистой плазмы не наблюдалось пиков со временем удерживания, соответствующем времени удерживания топирамата (хроматограммы чистой плазмы, чистой плазмы с

прибавлением стандартного раствора топирамата до получения концентрации 9,45 мкг/мл приведены на рис. 2–3).

Параметры пригодности хроматографической системы: эффективность хроматографической колонки по пику топирамата: 3333 теоретических тарелок, фактор асимметрии – 1,19.

Линейность

Производили анализ 6 образцов чистой плазмы с добавлением стандартного раствора топирамата до получения концентраций: 0,95 мкг/мл, 4,73, 9,45, 23,63 и 47,32 мкг/мл. По полученным значениям построен калибровочный график ($r^2 > 0,999$), (рис. 4) совместно с уравнением линейной зависимости.

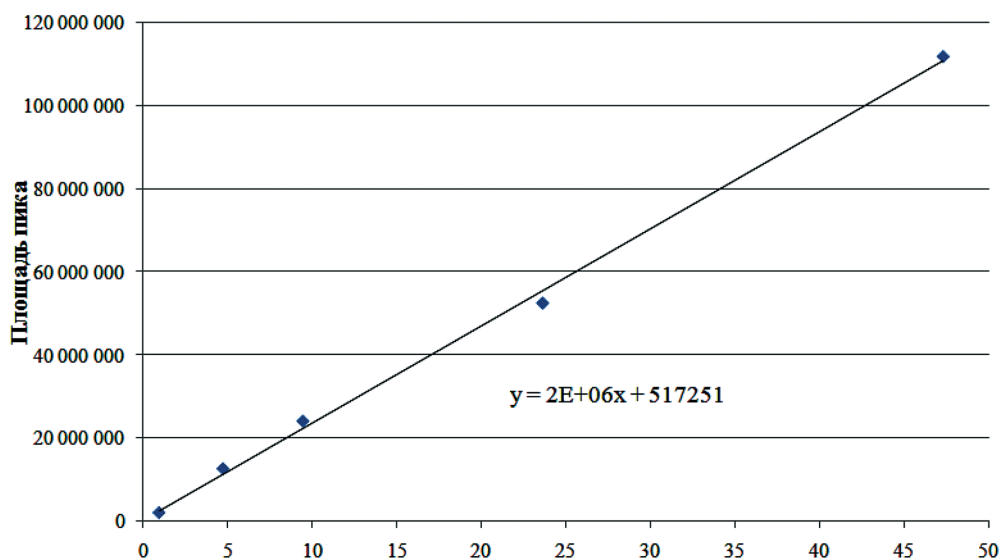


Рис. 4. Калибровочный график зависимости площади пика топирамата от его концентрации в плазме крови кроликов

Прецизионность и правильность

Прецизионность и правильность методики определяли на двух уровнях — в течение 1 хроматографической последовательности (within-run precision и within-run accuracy) и в течение нескольких хроматографических последовательностей (between-run precision и between-run accuracy).

Производили анализ 3 образцов чистой плазмы с прибавлением стандартного раствора топирамата до получения концентраций: 0,95 мкг/мл, 9,45 и 47,32 мкг/мл. Каждый раствор хроматографировали 5 раз. Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ϵ , %) (табл. 1–2).

Таблица 1

Прецизионность и правильность методики определения топирамата в плазме крови кроликов на уровне одной хроматографической последовательности

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл, среднее значение (n = 5)	RSD, % (n = 5)	ϵ , %
0,95	1,12	1,13	1,83	19,62
	1,15			
	1,15			
	1,11			
	1,13			
9,45	9,29	9,51	1,55	0,62
	9,52			
	9,50			
	9,55			
	9,70			
47,32	45,97	46,78	2,12	-1,14
	46,37			
	46,41			
	46,66			
	48,50			

Таблица 2

Прецизионность и правильность методики определения топирамата в плазме крови кроликов на уровне двух хроматографических последовательностей

Введено, мкг/мл	Найдено (мкг/мл)	Найдено, мкг/мл, среднее значение (n = 10)	RSD, % (n = 10)	ϵ , %
0,95	1,08	1,13	8,09	19,25
	1,17			
	1,29			
	1,15			
	0,92			
9,45	9,66	9,62	1,67	1,74
	9,68			
	9,67			
	9,88			
	9,72			
47,32	43,06	44,94	4,58	-5,02
	43,02			
	42,83			
	43,00			
	43,62			

Полученные величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (ϵ , %) соответствуют нормам документов FDA и EMA (не более 20 % минимальной концентрации, не более 15 % для остальных двух концентраций) [11,12].

Предел количественного определения

Предел количественного определения (ПКО) методики определяли на основании данных линейности, правильности и прецизионности. За ПКО методики принималась минимальная концентрация топирамата в плазме, для которой возможно определение топирамата со значениями

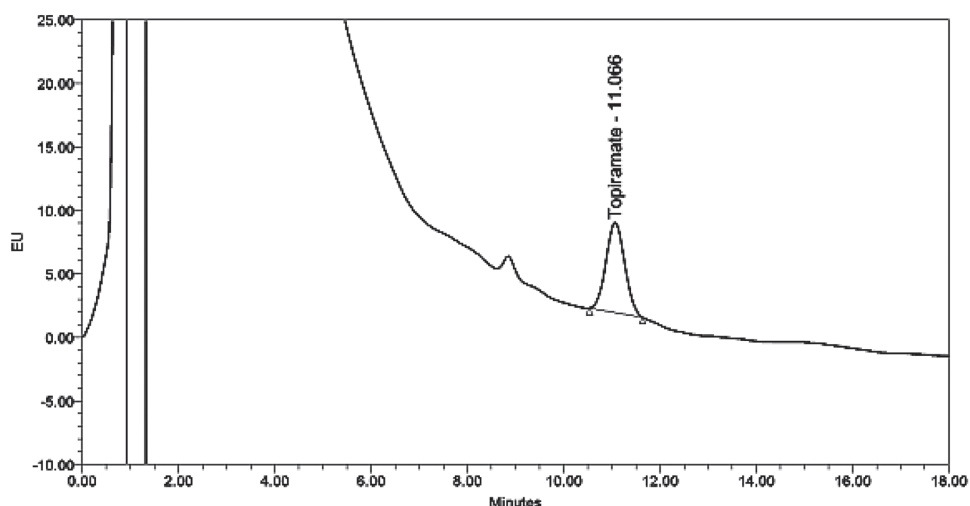


Рис. 5. Хроматограмма чистой плазмы с добавлением стандартного раствора топирамата на уровне ПКО (0,95 мкг/мл)

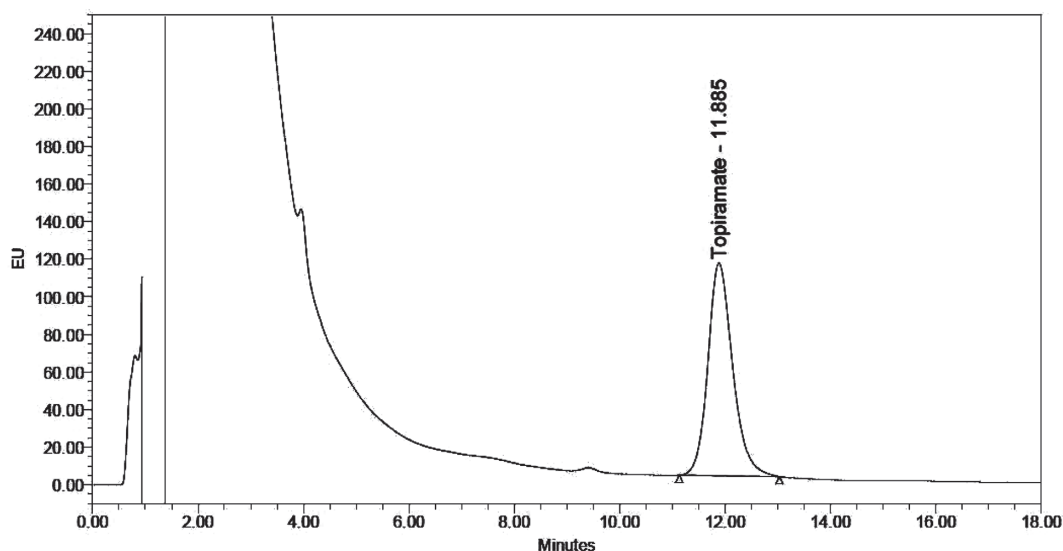


Рис. 6. Хроматограмма исследуемой плазмы кроликов (концентрация топирамата 14,02 мкг/мл) спустя 4 ч после внутрижелудочного приема препарата топирамата (таб. п.п.о. 100 мг)

RSD и ϵ не более 20% в диапазоне линейной зависимости.

Предел количественного определения методики составил 0,95 мкг/мл (хроматограмма, демонстрирующая предел количественного определения методики обозначена на рис. 5).

Применение к фармакокинетическим исследованиям

Разработанная методика была успешно применена для сравнительного фармакокинетического исследования препаратов топирамата на кроликах. Шести кроликам породы шиншилла вводили внутрижелудочно, натошак исследуемый препарат топирамата и препарат сравнения. Отбор проб крови осуществляли из краевой ушной вены. До применения препарата отбиралась исходная проба крови (0 образец). Далее отбор крови производился через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 и 24 ч после приема препарата. Кровь в количестве 1,5 мл отбирали в гепаринизированные центрифужные пробирки, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, отделяли плазмы и хранили при температуре -35°C до проведения анализа. Промежуток времени между отбором крови и ее обработкой не превышал 5 мин.

Пробы с сопроводительными документами с указанием кодировки проб предоставляли в фармакокинетическую лабораторию¹.

Типичная хроматограмма плазмы крови кроликов после внутрижелудочного приема исследуемого препарата топирамата приведена на рис. 6.

¹ Более детальная информация об исследовании не может быть приведена в связи с конфиденциальностью данных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработанная нами методика определения топирамата в плазме крови кроликов оказалась чувствительной, точной и воспроизводимой. Данная методика может применяться для количественного определения топирамата в плазме крови кроликов на стадии доклинических исследований новых воспроизведенных лекарственных средств топирамата.

Список литературы

1. База данных <http://www.drugs.com/pro/topiramate.html>. Официальная информация FDA (проверено 02.03.2012).
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП): Утв. Распоряжением Правительства РФ [от 07.12. 2011 № 2199-р].
3. Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г: Приказ / Мин-во промышленности и торговли Российской Федерации. М., 2009. http://www.minpromtorg.gov.ru/ministry/strategic/sectoral/7/utverzhdennaya_strategiya_farma2020_231009.pdf (проверено 02.03.2012).
4. Об обращении лекарственных средств: Фед. закон Российской Федерации [от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ].
5. Bahrami G, Mirzaeei S, Mohammadi B, Kiani A. High performance liquid chromatographic determination of topiramate in human serum using UV detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005; 822(1-2): 322-5.
6. Riffitts JM, Gisclon LG, Stubbs RJ, Palmer ME. A capillary gas chromatographic assay with nitrogen phosphorus detection for the quantification of topiramate in human plasma, urine and whole blood. J Pharm Biomed Anal. 1999; 19(3-4): 363-71.

7. Chen S, Carvey PM. Rapid approach to the quantitative determination of topiramate (2, 3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate) in human plasma by liquid-liquid extraction and flow-injection negative-ion electrospray mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 1999; 13(20): 1980-4.
8. Park JH, Park YS, Lee MH, Rhim SY, Song JC, Lee SJ, Kim JM, Shaw LM, Kang JS. Determination of plasma topiramate concentration using LC-MS/MS for pharmacokinetic and bioequivalence studies in healthy Korean volunteers. *Biomed Chromatogr*. 2008; 22(8): 822-9.
9. Bahrami G, Mirzaeei Sh, Kiani A. Sensitive analytical method for Topiramate in human serum by HPLC with pre-column fluorescent derivatization and its application in human pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004 25; 813(1-2): 175-80.
10. Bahrami G, Mirzaeei S, Mohammadi B, Kiani A. High performance liquid chromatographic determination of topiramate in human serum using UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005; 822(1-2): 322-5.
11. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2001.
12. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2009.

С.А. Ефименко,
д.с.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Р.В. Шурупова,
к.п.н., доцент, академик РАЕН, заведующая отделом социологии управления здравоохранением НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

S.A. Efimenko,
Doctor of sociology, prof., deputy director for science of the Research Institute of Sociology of Medicine, Economics of Health and Medical Insurance of the First MSMU named after I.M. Sechenov

R.V. Shurupova,
PhD, lecturer, academician of RANS, head of the Department of Sociology of Health Management of the the Research Institute of Sociology of Medicine, Economics of Health and Medical Insurance of the First MSMU named after I.M. Sechenov

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ СОЦИАЛЬНОЙ РОЛИ ВРАЧА-ПЕДАГОГА В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

CONCEPTUAL APPROACHES TO THE FORMATION OF PHYSICIAN-TEACHER SOCIAL ROLE IN CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION SYSTEM

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Светлана Алексеевна Ефименко, заместитель по научной работе директора НИИ социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования

Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо д. 11 стр. 2

Телефон: 8 (499) 246-12-03

E-mail: socmed-1mgmu@mail.ru

Аннотация. Данная статья содержит материалы социологического исследования и рассмотрения ряда принципиальных вопросов, касающихся необходимости формирования социальной роли врача-педагога, поддержки и регуляции его новых профессиональных возможностей, обеспечения вариантов реализации социального и профессионального потенциала врачей-педагогов, адаптации их к социолого-педагогическим инновациям.

Annotation. On materials of sociological empirical research of two universities of Russia (2006 – 2010) necessity of formation of a social role of the doctor-teacher, support and its regulation new possibilities, maintenance of variants of realization of social and professional potential of doctors-teachers, their adaptation to sociological-pedagogical innovations is tracked.

Ключевые слова. Социологическая подготовка врачей-педагогов; повышение квалификации преподавателей; мотивация; изобретательность и восприимчивость к инновациям.

Keywords. Sociological preparation of doctors-teachers; improvement of professional skill of teachers; motivation; an ingenuity and a susceptibility to innovations.

Сфера исследований по социологии медицины неуклонно расширяется. Это вызвано потребностью в осмыслении всех систем и структур здравоохранения, претерпевающих сегодня существенные трансформации.

В условиях современной России удалось сохранить предшествующие социальные наработки, со-

ставившие славу отечественной медицины, и это было достигнуто потому, что такая важная фигура для трансляции профессиональных знаний и умений, а также высоко значимых социальных навыков как врач-педагог сумела поддержать свой высоко значимый для функционирования общества статус.

В данной связи социологический анализ современных процессов формирования и реализации социальной роли врача-педагога в отечественной медицине отличается и повышенной актуальностью, и научной продуктивностью, и практической применимостью.

Вопрос еще заключается и в том, что, как отмечает С.А. Ефименко, «позиция врача как носителя определенных ценностей и норм, члена социальной группы, личности; его поведенческие установки и реальные действия являются определяющими в вопросах качества оказываемых медицинских услуг и обеспечения стабильного функционирования системы здравоохранения в новых условиях»[2]. В этой связи резко возрастает роль врача-педагога в процессе передачи и усвоения специальных знаний. Специалисты высокого класса в этом плане постоянно выступают и как эффективные педагоги; недаром гений и великий организатор отечественной медицины Н. И. Пирогов был одновременно и незаурядным организатором системы образования в целом, и медицинского образования в частности. Проблема включения педагогического компонента в подготовку специалистов-медиков как в определенном смысле практических социологов и педагогических психологов стала во всем объеме в отечественной медицине в начале нового века. При этом в первую очередь должен повысить уровень педагогического мастерства врач-педагог медицинского вуза. Предлагая новые методы такого повышения, мы исходили из того, что социологическое обеспечение подобного рода работы должно стать систематическим.

С точки зрения социологии медицины современный врач-педагог медицинского вуза реализует инновационные образовательные программы, открывая новые возможности для повышения усвояемости знаний и умений обучающихся через их подключение к выполнению совместной профессиональной деятельности, а также к решению исследовательских социологических задач.

Рассматривая преподавателя как менеджера, организующего и управляющего учебно-воспитательным процессом, согласимся с положением, справедливо отмечаемым А.В. Решетниковым — академиком РАМН, профессором Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова: «Усложнение экономической ситуации ставит перед менеджерами все более сложные задачи, предъявляет высокие требования не только к их квалификации, но и к личности. Медико-социологические исследования проблем менеджмента требуют выяснения общественного мнения и оценок: состав и рост личных ценностей; изобретательность и восприимчивость к инновациям; высокая способность влиять на окружающих; умение обучать и расширять объем знаний у подчиненных»[5].

Совместно с рядом педагогов-экспериментаторов нами проводилась опытно-экспериментальная работа, основной целью которой была проверка новых форм внедрения педагогического компонента в подготовке врачей. В Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова (Первый МГМУ), на медицинском факультете Российского университета дружбы народов (РУДН) в образовательный процесс по дисциплинам «Педагогика», и «Педагогические технологии» включали новые формы поисково-творческого образования, а также методы организации эвристической деятельности обучавшихся педагогов в блоке учебного материала «Основы эвристико-инновационной педагогики».

Кроме того, в рамках «внутрифирменного» обучения проводились рефлексивно-эвристические семинары и практикумы с преподавателями различных кафедр. Основные темы были посвящены раскрытию для преподавателя таких понятий, как «инновация», «новшество», «инновационные процессы в образовании», «структура эвристико-инновационной деятельности педагога», «технология введения новшеств в образовательный процесс» и другие.

В данном блоке изучались модели вариативного образования, отличающиеся авторским подходом в трактовке идей с основой на гуманистическую педагогику.

Слушатели рассматривали различные типы учебных медицинских заведений в России и за рубежом — с их целевыми установками, особенностями организационной структуры, содержанием образования и воспитания, описанием практического опыта работы.

В ходе реализации данного блока в учебном процессе факультетов последипломного образования врачей-педагогов медицинских вузов особое внимание уделялось технике разработки и проведения эксперимента на уровне собственных программ, концепций обучения и воспитания, практических методик и обучающих технологий, что сопровождалось изучением концепции, нормативно-правовых документов, в реально существующих учебных заведениях, характеризующих инновационной направленностью, и различных их подструктур.

Программа обучения была рассчитана на 30 часов, включала 10 теоретических конструктов и предусматривала проведение лекционных, семинарских и «лабораторных» занятий, а также организацию самостоятельной исследовательской работы. На лекционные занятия выносились теоретические вопросы, обеспечивающие целостное понимание ключевых проблем инновационной педагогики, закладывающие методологические и научные основы для последующей самостоятельной работы преподавателя медицинского вуза.

Важнейшим является раздел, посвященный основным положениям инноватики в медицине: в чем сущность нововведений в профессиональном образовании? Чем определяются этапы инновационных процессов? Какие методы применять? Как их анализировать? Чем характеризуется эвристико-инновационная среда? Как определить готовность педагогического сообщества медиков к организации нововведений? Чем определяются социо-культурные предпосылки нововведений?

Семинарские занятия предусматривали осмысление ведущих идей эвристико-инновационной педагогики, формирование аналитических умений и концептуальных подходов на основе ее модификаций в медицинском образовании; слушатели давали оценку моделей образования на основе анализа педагогических концепций, занимались разработками авторских моделей поисково-творческих учебных занятий со студентами. Лабораторные занятия способствовали формированию у слушателей готовности к работе в инновационных типах медицинских вузов, знакомству с технологией разработки и освоения различных новшеств, с методикой организации педагогического эксперимента, составления авторской учебной программы; проводился и социально-психологический тренинг по разблокированию барьеров творческой деятельности.

Определяющим было создание положительного отношения к новшествам и эвристической деятельности, развитие у врача-педагога желания разработать и внедрить в образовательное пространство свою авторскую программу.

В процессе эксперимента подтвердилось, что формирование профессионально важных качеств у педагога-инноватора в медицинском вузе предполагает осознание им ответов на следующие вопросы: Каковы факторы эффективности инновационной деятельности? Как сделать инновационную программу? Как применять методы генерирования новых идей? Как действовать при реализации инновационной программы? Как организовать восприятие новшеств коллегами, студентами, администрацией вуза?

В процессе социолого-педагогического эксперимента осуществлялось согласование разных ролей участников этого процесса, изучение возможностей целенаправленного воздействия на их поведение с учетом возникновения их ролевых позиций: содействия инициативам, противодействия им или бездействия. Как известно, эти вопросы в традиционных курсах социологических и педагогических дисциплин специально не рассматриваются, что создает у слушателей впечатление об инновационном процессе как происходящем в вакууме, что, безусловно, ошибочно, особенно в подготовке высококвалифицированных медиков.

Рефлексивно-инновационный практикум был направлен на развитие эвристического потенциала у обучающегося врача-педагога, под которым подразумевается не только его способность к созданию новшеств в науке и практике, но и способность творчески относиться к своему труду, побуждать студентов, к решению различных проблемных ситуаций. Это имеет особое значение для врачей-педагогов, так как динамизм и сложность современной ситуации требуют от них освобождения от привычных стереотипов профессиональной деятельности. При этом отличительной особенностью их деятельности выступает способность самому определять процесс введения новшеств в практику вузовского обучения.

Проведенный эксперимент показал, что процесс развития инновационного поведения через «расшатывание» (переструктурирование) стереотипов, препятствующих созданию и введению новшеств осуществляется с опорой на полилог, дискуссию, рефлексивную инверсию, интервью[4].

Искушенность в творчестве предполагает необходимость искушения творчеством, культивирования профессиональных способностей в процессе сотворчества. Суть методов рефлексивного культивирования состоит в их принципиальной инновационной открытости по отношению к каждой педагогической задаче в созидательном смысле. Одной из основных задач, поэтому, являлось создание благоприятной инновационной среды в образовательном пространстве медицинского вуза. И опыт показал, что участники рефлексивно-инновационного практикума, благодаря интенсивному проживанию социально-педагогической реальности, в короткий период вполне успешно преодолевали многочисленные стереотипы.

При этом практикум позволил обучающимся эффективно актуализировать прежний индивидуальный опыт, переосмысливая его с ориентацией на проблемы высшей школы будущего. Потребность в таком переосмыслении появлялась при столкновении обучающихся врачей-педагогов с проблемно-конфликтными ситуациями, когда прежний опыт в качественно изменившихся условиях, не способен обеспечить положительных результатов в профессиональной области. Данную ситуацию можно охарактеризовать как творческий кризис, в котором имеются и положительные, и отрицательные моменты. Положительное состоит в том, что состояние кризиса способствует поиску нового, однако, если достичь этого не удастся, то дальнейшее развитие ситуации может привести к саморазрушению. В результате создания особой творческой эвристической среды происходит не только обмен информацией по какой-либо проблеме, но также удается объективировать новый смысл, который в дальнейшем будет положен в основу инновационной деятельности.

Рассмотрим подробнее апробированные методы, позволяющие реализовать инновационное поведение врача-педагога. К ним, в первую очередь, относится развивающийся проблемно-рефлексивный полилог. Целью являются актуализация и развитие у обучающегося творческих возможностей для самостоятельного осмысления проблем эвристико-инновационной деятельности и к принятию инновационных решений. Реализация такого метода в эксперименте состояла из следующих этапов:

1. Нарботка проблем, где каждый участник, не повторяя предыдущего, структурирует и конкретизирует проблемы.

2. Выдвижение идей по решению данных проблем.

3. Коллективное обсуждение этих идей и способов их практической реализации, генерирование вариантов их решения.

Исполнительный смысл организации полилога по «круговой» структуре состоит в том, чтобы, во-первых, обеспечить развивающий эффект не только для наиболее «продвинутых» в постановке и решении различных проблем педагогов, но и менее осведомленных и творческих обучающихся. Посредством «запрета» выдвинутой ранее идеи на повторение каждым участником достигается эффект максимально продуктивного осмысления выдвинутых альтернативных решений.

Позиционная дискуссия позволяет не только сформировать банк данных о различных педагогических новшествах, но и обеспечить процесс их критического анализа, что предполагает деление учебной группы на три части.

Первая группа сосредоточивает внимание на выработке проекта новшества, допуская критику выдвигаемых решений.

Вторая группа выясняет альтернативные варианты относительно предложенного новшества и, основываясь на этом, опровергает утверждения первой группы. Обязанность третьей группы — осуществление синтеза и выработка компромиссных путей решения. Далее группы меняются ролями по кругу, и весь цикл повторяется снова.

В практике обучения возникают ситуации, когда предлагается сразу несколько проектов, каждый из которых содержит конструктивные предложения. В этом случае проводится «аукцион решений» на общем пленуме. Аналитическая экспертиза осуществляется при помощи механизма «продажи» разработанных проектов, «деньгами» выступают последствия от их внедрения. В результате те из них, которые набрали наибольшее количество негативных последствий, исключаются из списка альтернатив.

Основная цель работы на экспериментальной площадке — включение педагогов в инновационный эвристический процесс, в котором они вместе

с обучающим преподавателем апробируют свои авторские программы, определяют способы внедрения новшеств, оценивают их эффективность. Групповая исследовательская работа, составляет основу технологии организации студентов на экспериментальной площадке, одновременно проводится индивидуальная работа с обучающим инструктором.

В ходе эксперимента были опробованы такие варианты: 2–3 обучающихся разрабатывают одну и ту же проблему, но с разных точек зрения, в разных возрастных группах студентов. Встречаясь один раз в месяц, педагоги сообщают о результатах своих исследований в ходе дискуссии и живого обмена мнениями.

В течение всего эксперимента преподаватели сотрудничали с руководителем семинара (обучающим педагогом) с целью «присвоения» инновационно-эвристического опыта в соответствии с личностными потребностями.

Занятия обучающего типа были направлены на овладение слушателями методами проведения инновационной работы; составлением карты наблюдений, уточнением авторских концепций, прогнозированием хода и результатов внедрения нововведения, трудностей, которые могут возникнуть и т.д. Конечная цель заключалась в обучении построению целостной авторской концепции, чему предшествовало обсуждение в малых группах. В итоге эвристические действия участников и моделирование инновационной деятельности, рождающейся в процессе совместного поиска решения проблем, осваиваются врачами-педагогами и становятся их собственным средством, активно используемым при решении профессиональных проблем различной масштабности. Вот как оценивают инновационный эвристический процесс доцент Р.В. Шурупова и врачи-педагоги А.В. Пронин и Р.В. Разживин: «В большой степени успех методов активного обучения зависит от управленческих умений преподавателя, обстановки в аудитории, которая позволяет студентам не бояться рисковать и обеспечивает удовлетворение запросов студентов. Эти элементы особенно важны при использовании методов активного обучения со студентами, которые имеют мало опыта в содержании, методе или в том, и в другом. Самые лучшие намерения преподавателя о проведении дискуссии в аудитории могут разбиться о молчание студентов, потому что они понимают, что именно преподаватель ожидает от них. Без адекватной структуры и подходящей среды неопытные студенты будут сопротивляться участию. Если вид деятельности является новым для большинства студентов, то такая деятельность должна быть тщательно структурирована и объяснена столько раз, сколько необходимо для того, чтобы студенты ее приняли»[7].

Представим результаты контрольного этапа эксперимента, на котором оценивались: I — готовность педагога к продолжению непрерывного образования; II — эффективность реализации идей практико-ориентированного обучения в последипломном образовании педагога-медика. Их диагностика проводилась на основе сравнения ряда показателей до и после экспериментального обучения, их соответствующей мотивации.

По осознанию врачом-педагогом необходимости участия в непрерывном образовании были выделены следующие три уровня (таблица 1):

Таблица 1

Уровни сформированности осознания врачом-педагогом необходимости непрерывного образования

Уровни	Их качественная характеристика
Низкий	- врач-педагог лишь в общих чертах знаком с идеей непрерывного образования, которая его практически никак «не задевает»; - врач-педагог не считает для себя обязательным участие в непрерывном образовании, не связывает с ним успешность собственной профессиональной деятельности
средний	- врач-педагог знаком с идеей непрерывного образования фрагментарно больше на уровне представлений, нежели на уровне системного знания; конкретные пути самореализации данной идеи представляет смутно; - врач-педагог понимает в общих чертах значимость непрерывного самообразования для профессиональной реализации, видит некоторую положительную корреляцию между систематической самообразовательной деятельностью и профессиональной успешностью
высокий	- врач-педагог владеет теоретическими и технологическими аспектами идеи непрерывного образования, анализирует соответствующие публикации и практический опыт коллег; - врач-педагог видит тесную связь и зависимость между «участием» в непрерывном последипломном образовании и уровнем профессиональной реализации

С помощью специальных анкет и метода непосредственного наблюдения за характером образовательной и профессиональной деятельности были установлены следующие статистические распределения врачей-педагогов экспериментальных групп

по уровням сформированности мотивации к непрерывному образованию (таблица 2).

Таблица 2

Распределение по уровням сформированности мотивации к непрерывному образованию врачей-педагогов Первый МГМУ (N=150 чел., 2006 – 2008 гг.)

Уровни сформированности мотивации преподавателей	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
низкий	51%	34%
средний	38%	42%
высокий	11%	22%

Таблица 3

Распределение по уровням сформированности мотивации к непрерывному образованию врачей-педагогов Медицинский факультет РУДН (N=145 чел., 2006 – 2008 гг.)

Уровни сформированности мотивации преподавателей	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
низкий	59%	37%
средний	35%	43%
высокий	9%	20%

Указанное распределение отслеживалось во второй серии эксперимента, который подтвердил релевантность данных, полученных в первой серии в Первом МГМУ и РУДН. (Таблица 4)

Таблица 4

Распределение по уровням сформированности мотивации к непрерывному образованию врачей-педагогов Первый МГМУ (N=118 чел. 2008 – 2010 гг.)

Уровни сформированности мотивации преподавателей	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
низкий	51%	36%
средний	42%	49%
высокий	7%	15%

Таблица 5

Распределение по уровням сформированности мотивации к непрерывному образованию врачей-педагогов Медицинский факультет РУДН (N=115 чел., 2008 – 2010 гг.)

Уровни сформированности мотивации преподавателей \ Относительное число	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
низкий	55%	38%
средний	37%	41%
высокий	5%	11%

Как видно из анализа полученных результатов, во всех представленных случаях исследуемое качество проявляет положительную динамику: относительное число врачей-педагогов, соответствующих низкому уровню его сформированности, понижается в процессе экспериментального преподавания; по среднему и высокому уровням соответствующие показатели, выраженные в процентах, повышаются. Особенно впечатляющие результаты резкого увеличения высокого уровня мотивации среди врачей-педагогов Первого МГМУ. Здесь наблюдаются наиболее стабильные темпы повышения результативности этого показателя (в обеих сериях: от 11 до 22 % в 2006 – 2008 гг. и от 7 до 15 % в 2008 – 2010 гг.).

Перейдем к обсуждению второго оценочного показателя, включающего в себя:

- а) уверенность в том, что все усилия, направленные на непрерывное образование, принесут значимый положительный результат;
- б) готовность к преодолению творческих неудач;
- в) позитивное восприятие своего прошлого опыта в свете инновационной образовательной деятельности.

Представим соответствующую уровневую схему, выявляющую сформированность данного многоаспектного качества (таблица 6)

Отнесение респондентов к тому или иному уровню сформированности исследуемого качества, характеризующего различные аспекты наличия ориентиров в области непрерывного образования, проводилось на контрольном этапе эксперимента по результатам выполнения респондентами творческого эссе, в котором предполагалось ответить на ряд вопросов:

1. Влияет ли непрерывное образование на Вашу профессиональную карьеру, по каким конкретно направлениям это влияние осознается Вами? Дайте подробный развернутый ответ.

2. Что есть в Вашем понимании непрерывное образование:

— совокупность эпизодических «шагов», направленных на поддержание педагогом рабочего состояния, степени должного соответствия требованиям времени и социальному заказу высшей профессиональной школы;

Таблица 6

Качественные показатели сформированности готовности врача-педагога к непрерывному образованию и преодолению творческих неудач

Уровни	Качественные характеристики
Низкий	- врач-педагог не уверен в положительных результатах своего непрерывного образования (ни в быстро проявляемых, ни в «отсроченных»), не мотивирован к самообразованию, не в состоянии спланировать его; предпринимает по большей части случайные «шаги» в области непрерывного образования, и если терпит неудачу, то быстро отказывается продолжать «движение» в выбранном направлении; - врач-педагог практически никак не соотносит свой прошлый опыт с проектированием перспективных траекторий в области непрерывного образования
Средний	- врач-педагог проявляет общее понимание положительной корреляции между участием в непрерывном образовании и положительными результатами в профессиональной деятельности; однако целенаправленно спланировать самообразовательную траекторию затрудняется; творческие неудачи надолго тормозят его дальнейшее образовательное «движение»; - в своем прошлом опыте врач-педагог находит лишь отдельные фрагменты, которые сам может соотносить с выбором образовательной траектории
Высокий	- врач-педагог напрямую связывает участие в процессе непрерывного образования с личностной и профессиональной успешностью, творческие неудачи в большинстве случаев стимулируют продолжение исследовательского поиска в «усиленном режиме»; - врач-педагог видит и осознает в диалектическом единстве рефлексии своего прошлого опыта и «вектора» перспективного непрерывного образования

— вынужденная, «внешняя», социально детерминированная стратегия самообразовательной деятельности, которую необходимо систематично реализовывать;

— один из способов индивидуального мировосприятия и адекватного «существования» в окружающей действительности вообще и в профессиональном микросоциуме в частности?

Дайте подробный развернутый ответ.

3. Вам на кафедре предлагается освоить новый учебный курс. Для этого требуется Ваше системное, кропотливое ознакомление с новым разделом научного знания и его педагогическое адаптирование. При этом в качестве обязательного требования это не выдвигается. Спрогнозируйте и обобщите Ваши действия, акцентируясь на следующих возможных вариантах:

а) отказ от этой акции из соображений неоправданно высокой интеллектуальной затратности;

б) достижение с администрацией кафедры договоренности о том, что Вы начнете работу, но в том случае, если почувствуете значительные трудности, то сможете без отрицательных для себя последствий отказаться от предлагаемого проекта;

в) принятие данного предложения безоговорочно — с обязательством довести начатое до логического завершения?

По предложенным вопросам была сделана просьба дать подробный и обоснованный ответ с целью подтверждения релевантности полученных сведений.

Повторялся предыдущий вопрос с акцентом на поиске варианта педагогического адаптирования содержания нового учебного курса — от общей идеи до конкретных методических разработок и вариантов.

4. Предскажите и подробно обоснуйте Ваши действия, акцентируясь на одном из следующих утверждений:

а) полностью абстрагируюсь от собственного предшествующего опыта и начинаю работу «с чистого листа»;

б) фрагментарно (интуитивно) использую элементы предшествующего опыта, не задаваясь целью органично соединить их с «рождающимся» эвристическим педагогическим продуктом;

в) систематически опираюсь на предшествующий опыт, реализую в максимально возможной мере идею преемственности этого опыта создаваемым эвристическим продуктам.

В содержании вопросов испытуемому врачу-педагогу и в перечне возможных ответов достаточно явно прослеживается корреляция между их содержанием и качественными уровневыми характеристиками, уровневое распределение в различных экспериментальных группах было следующим (таблица 7).

Таблица 7

**Распределение врачей-педагогов по уровням сформированности готовности к непрерывному образованию, к преодолению творческих неудач и позитивному восприятию собственного опыта
Первый МГМУ (N— 150 чел., 2006 — 2008 гг.)**

Уровни сформированности мотивации преподавателей	Относительное число	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
Низкий		71%	44%
Средний		25%	40%
Высокий		4%	16%

Таблица 8

**Распределение врачей-педагогов по уровням сформированности готовности к непрерывному образованию, к преодолению творческих неудач и позитивному восприятию собственного опыта
Медицинский факультет РУДН
(N—145 чел., 2006 — 2008 гг.)**

Уровни сформированности мотивации преподавателей	Относительное число	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
Низкий		74%	42%
Средний		23%	40%
Высокий		3%	18%

Проведенное повторное исследование в указанных вузах подтвердило релевантность результатов первого исследования (таблица 9).

Таблица 9

**Распределение врачей-педагогов по уровням сформированности готовности к непрерывному образованию, к преодолению творческих неудач и позитивному восприятию собственного опыта
Первый МГМУ (N — 145 чел., 2008 — 2010 гг.)**

Уровни сформированности мотивации преподавателей	Относительное число	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
Низкий		66%	38%
Средний		29%	47%
Высокий		5%	15%

Таблица 10

Распределение врачей- педагогов по уровням сформированности готовности к непрерывному образованию, к преодолению творческих неудач и позитивному восприятию собственного опыта РУДН (N— 118 чел. 2008-2010 гг.)

Уровни сформированности мотивации преподавателей	Относительное число	До начала эксперимента	По окончании эксперимента
Низкий		74%	39%
Средний		15%	39%
Высокий		11%	22%

Из анализа представленных распределений видно, что, как и по предыдущему показателю, наблюдается положительная динамика: число респондентов, отнесенных к низкому уровню, в процессе экспериментального обучения понижается, а соответствующие показатели для высокого и среднего уровней увеличиваются.

Обсудим динамику, выявленную по такому диагностическому показателю как готовность врача-педагога к включению в творческую деятельность по проектированию содержания собственного не-

прерывного образования, выбору и реализации конкретных образовательных траекторий. На контрольном этапе эксперимента сравнивались показатели за год, предшествовавший экспериментальному обучению и за год, следовавший за моментом его окончания (таблица 11).

Анализ показывает положительную динамику: по всем «положительным» показателям относительное (выраженное в %) число респондентов возрастает, о чем свидетельствует повышение всех показателей после экспериментального обучения по сравнению с тем, что формировалось до него.

Проведенная диагностика позволяет подтвердить положение об эвристическом последипломном обучении врача-педагога вуза как корреляте эффективного непрерывного образования, а также подтвердить релевантность представленных в тексте методик.

На контрольном этапе эксперимента обучавшимся врачам-педагогам предлагалось выполнить ряд заданий, по результатам которых выявлялся уровень практической направленности полученных за время обучения знаний и практической применимости сформированных умений. При этом диагностика в группах обучавшихся аспирантов и преподавателей, имевших опыт практической педагогической деятельности в высшем медицинском образовании, проводилась отдельно. В частности, обучавшимся аспирантам (начало 3-го года обуче-

Таблица 11

Статистическая обработка результатов по готовности к включению в творческую деятельность и проектированию самообразовательных траекторий; левая колонка — результаты за 2007 год, правая — за 2010 год

Качественные показатели включенности в непрерывное образование	Относительное число педагогов, их проявивших		Первый МГМУ		РУДН	
1. По собственной инициативе подали заявление на прохождение цикла обучения на ФППК (краткосрочный цикл) и осуществили это	-	15%	-	15%	-	15%
2. По собственной инициативе подали заявление на обучение по программе «преподаватель высшей школы» (двухгодичное очно-заочное обучение — 1080 ч.) и приступили к этому процессу	1%	20%	-	25%	-	25%
3. Осуществили краткосрочное обучение основам функциональной грамотности за пределами университета:						
а) по различным направлениям, связанным с информационно-компьютерными технологиями;	6%	25%	3%	35%		
б) по овладению английским языком на содержательном поле своей специальности;	-	18%	3%	25%		
в) по другим формам и направлениям.	5%	15%	10%	35%		
4. Осуществили индивидуальный самообразовательный проект с представлением результатов для коллективного обсуждения научно-педагогического сообщества в виде:						
а) доклада на заседании кафедры;	-	15%	2%	25%		
б) доклада на межкафедральной конференции;	-	8%	-	12%		
в) доклада на университетских и межуниверситетских конференциях;	-	15%	-	17%		
г) открытого занятия (лекционного, семинарского, практического);	3%	28%	-	15%		
д) изданного учебника, пособия, руководства;	-	10%	1%	16%		
е) статьи в научном журнале;	3%	16%	-	17%		
ж) монографии	-	-	-	6%		

Таблица 12

Результаты выполнения задания (Первый МГМУ, 2009 г., N–121 чел.)

Варианты ответов респондентов	Контрольная группа	Эксперимент. группа
1) Привели никак не обоснованное «случайное» распределение материала по темам и видам занятий. При устном собеседовании представить дополнительную информацию затруднились	78%	23%
2) Представили продукт, аналогичный п.1; в процессе устного собеседования дали дополнительную разъясняющую информацию, однако не вполне логически и содержательно завершённую.	20%	57%
3) Представили подробное и глубоко продуманное обоснование содержания и почасовых нормативов учебного материала, исходя из степени значимости отдельных его блоков, принципов генерализации содержания и требований компактного расхода учебного времени с учетом необходимости повторения наиболее важных элементов изучаемого материала	2%	20%

ния в аспирантуре) на контрольном этапе предлагались следующие задания:

1) по конкретной дисциплине составить рабочую программу, исходя из заранее заданного преподавателем-экспериментатором объема самостоятельной аудиторной и учебной нагрузки, выраженного в академических часах, и его разбиения на лекции, семинарские и лабораторно-практические занятия, привести объяснительную записку с подробным обоснованием выдвинутого решения;

2) составить методические указания для студентов, изучающих конкретный раздел учебной программы или за целостный оконченный учебный курс;

3) разработать систему учебных заданий, применяемых при изучении конкретной учебной темы или нескольких тем.

На этом этапе оценки качества выполнения задания круг экспертов не ограничивался преподавателями педагогических кафедр, в него обязательно включались опытные преподаватели общепрофессиональных и выпускающих кафедр, соответствующих по профилю деятельности тем дисциплинам, которые преподавал диагностируемый аспирант.

Для обучавшихся врачей-педагогов на контрольном этапе эксперимента предлагалось задание: трансформировать традиционное содержание темы или раздела конкретного учебного курса, чтобы в нем был реализован тот или иной современный педагогический подход, идея, обучающая технология и т.п.

Были выделены диагностические показатели для аспирантов и преподавателей групп, обучавшихся по разработанным автором методикам, в сравнении с аналогичными показателями для врачей-педагогов, которых в системе дополнительного профессионального образования обучали традиционно (таблица 12).

Очевидно, что наиболее высокому уровню сформированности обсуждаемых дидактических умений будущего врача-педагога соответствует третий вариант ответа, по которому обнаружилось явное преимущество у обучающихся в экспериментальных группах, как и по второму показателю. Аналогичные показатели были обнаружены и у обучающихся в других экспериментальных группах.

Обучавшимся в системе дополнительного образования преподавателям, имеющим опыт педаго-

Таблица 13

Результаты выполнения задания № 1 обучающимися врачами-педагогами с опытом педагогической деятельности

Результаты выполнения задания	Контрольная группа	Эксперимент. группа
1. Осуществлена попытка реализации представленного блока учебной информации в виде проблемного изложения, однако, наиболее выигрышные варианты проблематизации содержания учебного материала упущены и не обеспечены методически.	58%	12%
2. Вариант реализации материала в виде проблемного занятия предложен лишь в эскизном виде; основная идея проблематизации «схвачена», но обоснованное методическое сопровождение отсутствует.	37%	45%
3. Представлен обоснованный вариант использования предложенного учебного блока в виде проблемного изложения с элементами эвристической беседы, в процессе которой врач-педагог намеренно создавал для обучающихся псевдопротиворечия (аорта гораздо шире одного капилляра и потому скорость в капилляре должна быть большой, что противоречит эксперименту), а затем проектировал вариант учебного диалога, в процессе которого данное противоречие разрешалось.	5%	43%

гической деятельности в рамках задания № 1, предлагалось провести трансформацию традиционного содержания темы в учебный блок, реализуемый посредством проблемного обучения.

Им был представлен фрагмент учебной информации по курсу «Нормальная физиология», в котором обсуждалось распределение скоростей кровотока в различных отделах кровеносной системы человека. В данном фрагменте, в частности, обсуждалось, что по причине огромного количества одновременно функционирующих капилляров их совокупный просвет во много раз больше просвета крупного эластичного сосуда — аорты, куда кровь поступает непосредственно из левого желудочка сердца. На основе этого делался вывод о том, что по этой причине скорость крови в капиллярах значительно меньше аортной скорости.

Далее педагогам предлагалось реализовать данный фрагмент учебной информации в логике проблемного изложения с элементами частично-поискового метода (в понимании И.Я. Лернера).

Анализ результатов показывает, что наиболее полный вариант трансформации учебного материала в логике проблемного обучения (ответ № 3) гораздо чаще реализовывался обучающимися в экспериментальной группе (43%), наименее удачный (ответ № 1) более всего проявлялся в контрольной группе, в которой слушатели обучались по традиционным методикам.

Диагностические задания, предполагают выявление сформированности и степени проявления у обучающегося врача-педагога важных дидактических умений в практической педагогической деятельности. Показана доля респондентов, у которых значимо проявляется приведенное слева исследуемое качество (таблица 14).

Приведенные результаты со всей очевидностью показывают, что спектр дидактических умений у респондентов по окончании экспериментального обучения гораздо богаче, чем на этапе констатирующего эксперимента. Это является одним из подтверждений результативности и эффективности разработанных новых методик обучения. Они направлены на осознание обучающимся преподавателем необходимости участия в непрерывном образовании и самообразовании; повышение уровня уверенности педагога в том, что усилия, затрачиваемые им на самообразование, принесут положительные результаты его готовности к преодолению творческих неудач и к позитивному восприятию собственного опыта; наконец, потребность к включению в творческую деятельность по проектированию непрерывного образования. Отметим, что в третьем тысячелетии врачи-педагоги уже не могут в методологическом плане апеллировать к отжившим догмам.

В подтверждение этой концепции приведем ценные мысли известного педагога XIX в. П.Ф. Каптерова: «Брать убеждения и идеалы напрокат, как

Таблица 14

Результаты диагностики сформированности у обучающихся врачей-педагогов различных умений и качеств по результатам экспертной оценки (Первый МГМУ, 2009 г., N – 121 чел.)

Умение или качество	Констатирующий	Формирующий
1. Врач-педагог не начинает излагать содержания лекции (семинара), не убедившись в наличии у обучаемых потребности в этом знании	10%	58%
2. В течение лекции врач-педагог старается обеспечить потребность в усвоении ее содержания	15%	37%
3. Врач-педагог убеждается в наличии у обучаемых опорных знаний для восприятия нового содержания	5%	53%
4. Врач-педагог старается изложить содержание предельно ясно	5%	53%
5. Врач-педагог поощряет вопросы в процессе лекции	3%	27%
6. Врач-педагог старается ответить на все вопросы, даже если они за рамками содержания лекции	1%	25%
7. Врач-педагог обращает внимание на формулировку вопроса (корректирующее)	15%	38%
8. Врач-педагог проблематизирует обучаемых в процессе лекции (семинара)	1%	25%
9. Врач-педагог поощряет появление во время лекции дискуссий	3%	41%
10. Испытывает потребность в изменении традиционных методик	15%	54%
11. Врач-педагог готов к обсуждению новых идей организации учебного процесса	20%	85%
12. Врач-педагог выявляет факторы, мешающие творчески относиться к делу	4%	38%
13. Врач-педагог идет на эксперимент в учебном процессе	16%	28%
14. Врач-педагог одобряет и поддерживает творческий подход обучающихся	15%	46%
15. Врач-педагог признает необходимость повышения своей квалификации	20%	83%

платье и или музыкальный инструмент, пассивно применяться к моде и господствующему течению — постыдно. Педагог должен открыто заявить, что он держится таких-то убеждений и идеалов, а они, воспитываемые, должны сами составить себе собственные идеалы и убеждения. Лишить других свободы в составлении убеждений и идеалов значит придавить их личность, отнять у них самое дорогое и, вместе, совершенно извратить педагогический процесс. Он будет тогда заключаться не в развитии самобытных личностей, а в фабрикации мелких людишек с одним общим клеймом» [3].

При экспертной оценке по указанным выше данным показателям в ряде случаев выявлена возможность ранжировать результаты по трехуровневым шкалам, включающим высокий, средний и низкий уровни сформированности у педагога исследуемых умений и качеств, — на основе анализа ответов на специальные вопросы и результатов выполнения предложенных обучающим педагогом творческих заданий.

Обработка полученных результатов указывает на положительную динамику, выражающуюся двояко:

а) либо через перераспределение числа обучающихся врачей-педагогов по уровням сформированности различных умений и качеств с итоговым увеличением в процессе экспериментального обучения числа врачей-педагогов с высоким и средним уровнями сформированности исследуемых умений и качеств;

б) либо через рост относительного числа респондентов, проявивших сформированность того или иного дидактического или самообразовательного умения или качества — на этапе окончания формирующего эксперимента по сравнению с этапом эксперимента.

У врачей-педагогов медицинского вуза должна быть возможность на высоком уровне поддерживать свою педагогическую квалификацию для качественной подготовки врача, соответствующей запросам здравоохранения [1].

Подходя к проблеме формирования социальной роли врача-педагога в системе непрерывного

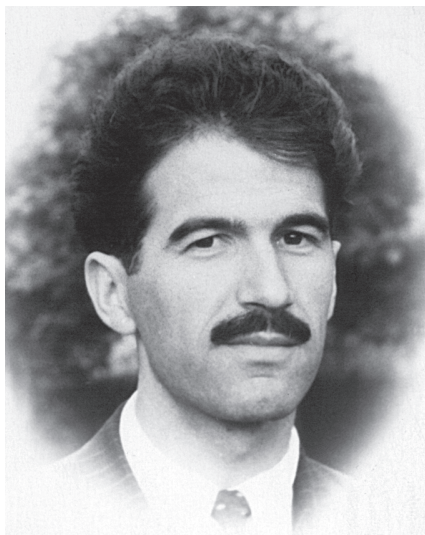
последипломного образования с позиций социологии медицины, мы можем сформулировать авторское определение социальной роли врача-педагога. *Социальная роль врача-педагога — это феномен поведенческого образца врача при вхождении в организационную культуру педагога и адаптации к ней (к ее обычаям, к традициям, к церемониям, к моральным и к правовым нормам, к изменениям в статусной позиции, к требованиям имеющейся социальной структуры) и, наоборот, — это феномен идентификации педагога при его вхождении в организационную культуру врача.*

Список литературы

1. Денисов И.Н., Чекнев Б.М., Косарев И.И. Гармонизация высшего медицинского образования России. Настоящее и будущее / Под редакцией М.А. Пальцева. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2007. — С. 373–380.
2. Ефименко С.А. Социальный портрет участкового врача-терапевта / Под ред. академика РАМН, профессора А.В. Решетникова. Монография. — М.: Здоровье и общество, 2005. — С.12.
3. Каптеров П.Ф. Избр. пед. соч. — М., 1982. — С. 207.
4. Попков В.А., Коржуев А.В. Дидактика высшей школы. — М.: Академа, 2004. — С.114–125.
5. Решетников А.В. Социальное управление в здравоохранении с позиции социологии медицины (Часть I) // Социология медицины. — 2007. — №1. — С.4.
6. Решетников А.В. Социология медицины (введение в научную дисциплину): Руководство. — М.: Медицина, 2002.
7. Шурупова Р.В., Пронин А.В., Разживин Р.В. Оптимизация управленческих механизмов при использовании методов активного обучения на занятиях по педагогике на ФДПОП // Итоги реализации программы формирования инновационного образовательного пространства ММА им. И.М. Сеченова. Материалы научно-методической конференции сотрудников Академии, посвященной 250-летию ММА им. И.М. Сеченова. — М.: МДВ, 2007. — С.228.

А.П. Якушенкова,
доктор медицинских наук,
ФГБУ «Центральная клиническая больница
с поликлиникой» УД Президента РФ,
заведующая детским ЛОР-отделением

A.P. Yakushenkova,
MD, head of children's ENT department
of the Central Clinical Hospital with Polyclinic
of the Administration of the President of Russia



Наши выпускники: В ПАМЯТЬ О ПЕРПАРИМЕ ТЕПЕЛЕНА

Our graduates: IN MEMORY OF PERPARIM TEPELENA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Анна Перпаримовна Якушенкова, заведующая детским ЛОР-отделением Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ

Адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.

Телефон: (495) 530-09-08

E-mail: annayakushenkova@yandex.ru

Перпарим Тепелена родился 04 июля 1931 года в деревне Межгоран на юге Албании. Он был одним из младших братьев двойняшек в большой и дружной семье сельского учителя, в которой росло семеро детей. Начальную и семилетнюю школу Перпарим с отличием закончил в Тиране в 1939 году, а в 1950 году - гимназию в Шкодере. Высшее медицинское образование получил в Москве, окончив в 1956 году лечебный факультет Первого Московского ордена Ленина медицинского института имени И.М. Сеченова. Его учителями были профессора: Талызин Ф.Ф., Кованов В.В., Салищев В.Э., Павленко С.М., Елисеев В.Г., Зилов Г.Н., Мясников А.А., Виноградов В.Н., Лихачев А.Г., Домбровская Ю.Ф., Бодяжина В.И. и др.

По возвращении в Албанию его назначают преподавателем медицинского факультета в университете г. Тирана, где он читает курс патологической физиологии на кафедре общей патологии, руководит студенческим научным кружком по патофизиологии. Одновременно Перпарим работает заместителем декана медицинского факультета, является членом редколлегии первого медицинского журнала Албании. Ему очень хотелось, чтобы развитие молодой албанской науки продвига-

лось быстрее, и, несмотря на молодость, он ведет большую научную медицинскую работу, направляя свои усилия на становление экспериментальной медицины.

С необыкновенным увлечением Перпарим занялся научными исследованиями. Минеральные воды Албании и особенно вода деревни Глина стали главным объектом его деятельности. Бывший кружковец, ныне профессор Элизе Селими рассказывает, что работа проводилась по строгой научной методике. У животных вызывали болезнь почек, а затем вводили большие дозы воды Глина и других минеральных вод. С большой сердечностью и беспримерным терпением Перпарим учил молодых коллег работать с литературой, проводить эксперименты на лабораторных животных (собаках, кроликах, мышах и др.), организовывал в экспедиции к природным источникам минеральных вод в Пешкопии, Мамурасе, Дардзе, Глина и др. Все надо изучать.

Минеральная вода в деревне Глина на юге Албании (в 17 км от г. Гирокастра) славится своими лечебными свойствами. Перпариму впервые удалось научно доказать, что она благоприятно влияет на функцию почек. Он настойчиво и методично иссле-

додал действие минеральной воды на лабораторных животных, а также на людях здоровых и больных с патологией мочевыделительной системы. После нескольких сотен проведенных им экспериментов на собаках были получены научные выводы, что вода Глина увеличивает диурез, влияет на удаление почечных камней, песка и благотворно влияет на лечение инфекционных заболеваний почек. В своей работе Перпарим доказал, что положительное влияние на функцию почек воды Глина обусловлено ее мочегонным и противовоспалительным действием. По результатам проведенных исследований он опубликовал несколько работ в медицинских журналах, а в 1964 году защитил диссертацию на соискание научной степени кандидата медицинских наук на тему: «Некоторые данные о метаболическом воздействии и практическом применении минеральной воды Глина».

В настоящее время минеральная вода «Глина» применяется не только в Албании, но и экспортируется во многие страны Америки и Европы. Кроме того, на основе проведенных исследований и накопленного опыта позднее были проведены и другие исследования минеральных вод Албании, в частности, при заболеваниях ЖКТ.

До последнего месяца своей жизни он не оставлял эксперименты в лаборатории патофизиологии. Его бывшие студенты, сейчас уже солидные люди зрелого возраста до сих пор тепло вспоминают доктора Перпарима и проводимые им эксперименты на животных. Профессора Скендер Скендери и Фаик Тоска вспоминают: «Он являлся символом на трудном пути экспериментатора. Перпарим много и серьезно работал над определением оздоровительных ценностей воды «Глина». На протяжении десяти лет провел множество научных экспериментов. Его труд имеет большое значение и сейчас и может служить примером для подобного исследования других водных источников, которыми так богата горная страна».

К сожалению, он умер, когда ему было 34 года. Молодой, симпатичный, немногословный, с доброй улыбкой и умным взглядом, он открыл своим коллегам научную дорогу в экспериментах на животных. Доктор Перпарим Тепелена излучал

большое благородство и великодушие. Находясь на отдыхе на родине, он никогда не отказывал в помощи своим односельчанам, принимал и осматривал всех жителей. «Он был очень мужественный. Любил жизнь и знал ей цену» — сказал о нем профессор-невролог Байрам Преза. О научной работе пытливого экспериментатора неоднократно публиковались статьи в медицинском журнале Албании. В 2000 году медицинский факультет университета г. Тираны организовал собрание коллег в память Перпарима Тепелена. В 2000 году именем Перпарима Тепелена названа многопрофильная клиника в городе Тепелена (Албания), издана монография Новруз Шеху «Человек — мечта. Доктор Перпарим Тепелена (жизнь, труды)» (Тирана, 2000 г.).

Таким он остался навсегда в памяти коллег, студентов, друзей. Перпарим всегда помогал студентам в решении различных проблем. Он был скуп на обещания, но всегда выполнял их. Многие до сих пор помнят его заботу и внимание, а также слова, которые он тогда сказал им: «Где бы ты ни работал, я пришлю тебе микроскоп, чтобы ты своими глазами увидел свои эритроциты и лейкоциты». Глава Академии наук Албанской республики профессор Юлы Попа вспоминает: «Перпарим всегда был на стороне студентов и тех, кто нуждался в помощи. Основатель кафедры патологической физиологии, один из самых серьезных преподавателей медицинского факультета. Предмет, который он преподавал, непосредственно влияет на профессиональное формирование будущего врача, и он сознавал это».

Перпарим отличался мягкостью спокойствием, волей, умом. Был одним из лучших руководителей деканата, которые были когда-либо на медицинском факультете. Перед его великодушием трудно было устоять, а еще труднее было на него сердиться. Его ученики, которые сами стали преподавателями, сохранили в своих сердцах любовь к молодому поколению, привитую им Перпаримом. Вспоминая о Перпариме, его бывший ученик, а ныне декан медицинского факультета университета г. Тираны профессор Анестти Кондили говорит: «Я глубоко преклоняюсь перед его образом и делами, и свои чувства передаю французской пословицей: «Признательность — есть память сердца».

Требования к рукописям, представляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- Материалы представляются в печатном и электронном виде в формате .DOC или .RTF. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кегля с 1,5 интервалом между строками и абзацным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: левое, верхнее и нижнее по 30 мм, правое — 15 мм.
- Общий объем рукописи не должен превышать 15 страниц, число таблиц или рисунков — не более 5, объем кратких и иных сообщений — не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.
- Страницы нумеруются внизу справа. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- Таблицы и рисунки в вертикальном виде должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:

ОБРАЗЕЦ:

УДК 614.2:616-08

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НОВОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА,
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕГО КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ
МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ЛИЦАМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ
ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ

Александрова О.Ю., Боговская Е.А.
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
Минздравсоцразвития России, г. Москва

1. УДК на основании ключевых слов.
2. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки и выделения полужирным шрифтом.
3. Аннотация на русском и английском языках (каждая не более 0,5 стр.).
4. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).
5. Текст статьи должен включать:
 - введение;
 - актуальность;
 - обоснование;

- цель работы;
- материал и методику исследования;
- результаты исследования;
- обсуждение;
- заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

6. Список литературы — не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи // Название журнала. — 1994. — № 1. — С. 15–24.

Петров П.П. Название книги. — М.: Наука, 1990. — 230 с.

Петров П.П. Название статьи // Название сборника / Под ред. Иванова И.И. — М.: Наука, 1990. — С. 15–24.

Если источник имеет до 4-х авторов, в списке литературы указываются все фамилии, более 4-х авторов — только первые три фамилии, далее указывается «и др.».

7. На отдельной странице помещают следующие сведения о всех авторах:

- 1) фамилия, имя, отчество (полностью на русском и английском языках);
- 2) ученая степень и звание;
- 3) основное место работы или учебы без аббревиатур и должность;
- 4) полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Следует обязательно указать автора, с которым редакция может вести переписку.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом — направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

Для аспирантов, докторантов и соискателей ученой степени необходимо предоставление рецензии от доктора наук по специальности и рекомендации научного руководителя.

Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.