

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 2(20)  
2015

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПОДГОТОВКИ КАДРОВ
- ФИЛОСОФСКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАУЧНЫХ ПРОГРАММ В ЕСТЕСТВОЗНАНИИ
- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ

# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

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

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL  
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY  
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 2(20) 2015 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Выходит 4 раза в год

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
The First Sechenov Moscow State Medical University  
of the Ministry of Health of Russian Federation  
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: И.А. Емелин

Верстка: Е.В. Комарова

Корректор: И.А. Емелин

Издатель

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

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной  
медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>,  
входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в объединенном каталоге агентства  
«Пресса России» – 29124

Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» – 25249

Формат 60х90 1/8. Печ. л. 19.5

Печать цифровая. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ  
им. 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

Ю.В. Несвижский Yu.V. Nesvizhsky

Редакционная коллегия

Editorial Collegium

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| О.И. Адмакин     | O.I. Admakin (Россия)     |
| Е.И. Алексеева   | E.I. Alekseeva (Россия)   |
| А.А. Замятин     | A.A. Zamyatnin (Россия)   |
| Н.Н. Камынина    | N.N. Kamynina (Россия)    |
| М.А. Кинкулькина | M.A. Kinkulkina (Россия)  |
| И.И. Краснюк     | I.I. Krasnyuk (Россия)    |
| Т.М. Литвинова   | T.M. Litvinova (Россия)   |
| П.Ф. Литвицкий   | P.F. Litvitsky (Россия)   |
| Е.Н. Морозов     | E.N. Morozov (Россия)     |
| В.И. Подзолков   | V.I. Podzolkov (Россия)   |
| В.А. Решетников  | V.A. Reshetnikov (Россия) |
| А.А. Свистунов   | A.A. Svistunov (Россия)   |
| С.В. Смердин     | S.V. Smerdin (Россия)     |
| В.В. Фомин       | V.V. Fomin (Россия)       |
| И.М. Чиж         | I.M. Chizh (Россия)       |
| Е.В. Ших         | E.V. Shikh (Россия)       |

Редакционный совет

Editorial Board

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Ю.Г. Аляев      | Yu.G. Alyaev (Россия)     |
| А.А. Баранов    | A.A. Baranov (Россия)     |
| Г. Барбали      | G. Barbagli (Италия)      |
| Ю.Н. Беленков   | Yu.N. Belenkov (Россия)   |
| Л.А. Бокерия    | L.A. Bokeriya (Россия)    |
| А.И. Вялков     | A.I. Vyalkov (Россия)     |
| Э.И. Гальперин  | E.I. Galperin (Россия)    |
| С.В. Готье      | S.V. Gotje (Россия)       |
| И.И. Дедов      | I.I. Dedov (Россия)       |
| И.Н. Денисов    | I.N. Denisov (Россия)     |
| Н.А. Мухин      | N.A. Mukhin (Россия)      |
| Г.Г. Онищенко   | G.G. Onishchenko (Россия) |
| В.И. Покровский | V.I. Pokrovsky (Россия)   |
| А.В. Решетников | A.V. Reshetnikov (Россия) |
| Р. Риемюллер    | R. Rienmüller (Австрия)   |
| Х.Э. Санер      | H.E. Saner (Швейцария)    |
| В.П. Сергиев    | V.P. Sergiev (Россия)     |
| А.Н. Стрижаков  | A.N. Strizhakov (Россия)  |
| Г.Т. Сухих      | G.T. Sukhikh (Россия)     |
| А.Л. Сыркин     | A.L. Syrkin (Россия)      |
| Й.-М. Танген    | J.-M. Tangen (Норвегия)   |
| С.К. Терновой   | S.K. Ternovoi (Россия)    |
| А.Ф. Черноусов  | A.F. Chernousov (Россия)  |
| В.И. Чиссов     | V.I. Chissov (Россия)     |
| Б. Эдвин        | B. Edwin (Норвегия)       |
| Б. Ян           | B. Yang (Китай)           |
| Н.Н. Яхно       | N.N. Yakhno (Россия)      |

## «ФИЗИОЛОГИЯ»

## «PHYSIOLOGY»

*С.Л. Кузнецов, Ч.С. Гаджиева, М.А. Афанасьев*  
А.И. БАБУХИН – ВЫДАЮЩИЙСЯ  
ГИСТОЛОГ, ФИЗИОЛОГ, БАКТЕРИОЛОГ

4

*S.L. Kuznetsov, Ch.S. Gadzhieva, M.A. Afanasjev*  
A.I. BABUKHIN - EMINENT  
HISTOLOGIST, PHYSIOLOGIST,  
BACTERIOLOGIST

*Ю.Е. Вагин*

НЕРАВНОМЕРНОСТЬ РИТМА  
ДЫХАНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ  
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

13

*Yu.E. Vagin*

THE UNEVENNESS OF RESPIRATORY  
RHYTHM AS AN INDICATOR  
OF EMOTIONAL STRESS

## «КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

## «CLINICAL RESEARCH»

*Л.О. Бокерия, Н.А. Чигогидзе,  
И.Д. Схиртладзе, М.В. Мурадян,  
Н.Т. Одишария, М.М. Тхагапсова*

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОККЛЮЗИОННЫХ  
ПОРАЖЕНИЙ СОСУДОВ В  
ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

24

*L.O. Bockeria, N.A. Chigogidze,  
I.D. Skhirtladze, M.V. Muradyan,  
N.T. Odishariya, M.M. Tkhangapsova*

RESULTS OF APPLICATION FOR THE  
TREATMENT OF BIOENGINEERING  
CONSTRUCTION FOR OCCLUSIVE  
VASCULAR DISEASES IN  
ANIMAL EXPERIMENTS

*К.И. Солодкая, А.П. Чегодаева*

ЧАСТОТА СОЧЕТАНИЯ ПОВЫШЕННОГО  
СТИРАНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ  
С АНОМАЛИЯМИ ОККЛЮЗИИ

30

*K.I. Solodkaya, A.P. Chegodaeva*

THE FREQUENCY OF COMBINATION  
OF PATHOLOGICAL TOOTH  
ATTRITION AND MALOCCLUSION

## «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ КАДРОВ»

## «ACTUAL PROBLEMS OF PERSONNEL TRAINING»

*В.Р. Кучма, М.И. Степанова, З.И. Сазанюк,  
И.П. Лашнева, Т.В. Шумкова, А.Ю. Макарова*

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
ЭФФЕКТИВНОГО УЧЕБНОГО  
ПЛАНА В СТАРШЕЙ ШКОЛЕ

34

*V.R. Kuchma, M.I. Stepanova, Z.I. Sazanyuk,  
I.P. Lashneva, T.V. Shumkova, A.Yu. Makarova*

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE  
EFFECTIVENESS OF TRAINING  
PLAN IN HIGH SCHOOL

*В.Р. Кучма, И.К. Рапопорт,  
С.Б. Соколова, А.Ю. Макарова*

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
САМОЧУВСТВИЯ СТАРШЕКЛАССНИКОВ  
ПРИ 5-ДНЕВНОЙ УЧЕБНОЙ НЕДЕЛЕ

41

*V.R. Kuchma, I.K. Rapoport,  
S.B. Sokolova, A.Yu. Makarova*

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE  
STATE OF HEALTH OF SENIOR PUPILS  
AT THE 5-DAY SCHOOL WEEK

|                                                                                                                                                                  |           |                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Г.В. Кузнецова</i><br>ОРГАНИЗАЦИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА<br>В РАМКАХ КУРСА «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ<br>ЕМИАС Г. МОСКВЫ В РАБОТЕ<br>МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА»                   | <b>50</b> | <i>G.V. Kuznetsova</i><br>ORGANIZATION OF EDUCATIONAL<br>PROCESS IN THE COURSE «USING<br>IMIAS OF MOSCOW IN THE WORK<br>OF MEDICAL PERSONNEL»                            |
| <i>В.Н. Трегубов, И.А. Куликов, Н.В. Авдеева</i><br>ОПТИМИЗАЦИЯ ДОПУСКА<br>СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ<br>К ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ НА<br>ДОЛЖНОСТЯХ СРЕДНЕГО ПЕРСОНАЛА | <b>57</b> | <i>V.N. Tregubov, I.A. Kulikov, N.V. Avdeeva</i><br>OPTIMIZATION OF SENIOR STUDENTS<br>ACCESS TO WORK ON AVERAGE STAFF<br>POSTS                                          |
| <i>О.Е. Баксанский, А.В. Коржув</i><br>ФИЛОСОФСКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ<br>СЮЖЕТЫ НАУЧНЫХ РЕВОЛЮЦИЙ<br>В ЕСТЕСТВОЗНАНИИ В ОБУЧЕНИИ<br>ФИЗИКИ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ      | <b>60</b> | <i>O.E. Baksansky, A.V. Korzhuev</i><br>PHILOSOPHICAL AND<br>METHODOLOGICAL ASPECTS OF<br>SCIENTIFIC REVOLUTIONS IN<br>SCIENCE IN PHYSICS TEACHING<br>IN MEDICAL SCHOOLS |
| <i>О.Е. Баксанский, И.А. Емелин</i><br>ПРОБЛЕМА СИНТЕЗА ЗНАНИЙ<br>И NBICS-КОНВЕРГЕНЦИИ<br>(МИРОВОЗРЕНЧЕСКИЙ АСПЕКТ)                                              | <b>68</b> | <i>O.E. Baksansky, I.A. Emelin</i><br>A SYNTHESIS OF KNOWLEDGE<br>AND THE NBICS-CONVERGENCE<br>(WORLDVIEW ASPECT)                                                        |

**«ФАРМАКОЛОГИЯ»**

**«PHARMACOLOGY»**

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |           |                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Д.О. Боков, И.А. Самылина</i><br>ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ<br>ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО<br>СЫРЬЯ ПОДСНЕЖНИКОВ<br>В ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ:<br>КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА<br>И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПО<br>СТАНДАРТИЗАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ<br>ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ | <b>76</b> | <i>D.O. Bokov, I.A. Samylina</i><br>APPLICATIONS OF SNOWDROP<br>MEDICINAL PLANT MATERIAL IN<br>HOMEOPATHIC PHARMACY:<br>A BRIEF HISTORICAL BACKGROUND<br>AND A SYSTEMATIC REVIEW<br>OF HOMEOPATHIC MEDICINES<br>STANDARDIZATION |
| МАТЕРИАЛЫ VI НАУЧНО-<br>ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ<br>«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ<br>ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ<br>ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»                                                                                                                                            | <b>84</b> | MATERIALS OF THE VI-th SCIENTIFIC<br>AND PRACTICAL CONFERENCE<br>«THE CURRENT ISSUES IN SAFETY<br>ASSESSMENT OF DRUGS»                                                                                                          |

УДК 551.34

**С.Л. Кузнецов,**  
д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заведующий  
кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Ч.С. Гаджиева,**  
д.б.н., старший преподаватель кафедры гистологии,  
цитологии и эмбриологии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**М.А. Афанасьев,**  
д.б.н., ассистент кафедры гистологии, цитологии  
и эмбриологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**S.L. Kuznetsov,**  
MD, corresp. member of RAS, prof., head of the chair  
of histology, cytology and embryology of the I.M. Sechenov  
First MSU

**Ch.S. Gadzhieva,**  
Doctor of biology, senior lecturer of the chair of histology,  
cytology and embryology of the I.M. Sechenov  
First MSU

**M.A. Afanasjev,**  
Doctor of biology, assistant of the chair of histology, cytology and embryology of the I.M. Sechenov First MSU

## А.И. БАБУХИН – ВЫДАЮЩИЙСЯ ГИСТОЛОГ, ФИЗИОЛОГ, БАКТЕРИОЛОГ

## A.I. BABUKHIN – EMINENT HISTOLOGIST, PHYSIOLOGIST, BACTERIOLOGIST

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Сергей Львович Кузнецов,** заведующий кафедрой  
гистологии, цитологии и эмбриологии  
Адрес: 119019, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, корп. 10  
Телефон: 8 (495) 629-75-69  
E-mail: gadzhieva08@mail.ru  
Статья поступила в редакцию: 24.12.2014  
Статья принята к печати: 20.02.2015

### CONTACT INFORMATION:

**Sergey Lvovich Kuznetsov,** head of the chair of histology, cytology,  
embryology  
Address: 11/10 Mokhovaya str., Moscow, 119019  
Tel.: 8 (495) 629-75-69  
E-mail: gadzhieva08@mail.ru  
The article received: 24.12.2014  
The article approved for publication: 20.02.2015

**Аннотация.** В статье освещаются основные этапы жизненного пути Александра Ивановича Бабухина. Его научные исследования заложили основы нового направления в гистологии – гистофизиологии. В статье дан анализ научно-исследовательской деятельности основоположника московской школы гистологов и кафедры гистологии – профессора А.И. Бабухина – и представлена его биобиблиография. Созданная им Московская научная школа гистологов свидетельствует о его первостепенной роли в становлении отечественной гистологической науки.

**Annotation.** In article the basic stages of a course of Alexander Ivanovich Babuhin life are presented. A.I. Babuhin's scientific works have allowed to lay the foundation for absolutely new direction in histology – histophysiology. In article the analysis of research activity of the founder of the Moscow school of histologists and chair of histology of prof. A.I. Babuhin is given and his biobibliography is presented. The created by A. I. Babuhin the Moscow school of histologists testifies to its paramount role in formation of a domestic histologic science.

**Ключевые слова.** Гистология, гистологический кабинет, микробиология, цитология.

**Keywords.** Histology, histological office, microbiology, cytology.

«Счастлив тот, кто учился у него»  
(В.Ф. Снегирев об А.И. Бабухине)

Александра Ивановича Бабухина одни знают как одного из выдающихся отечественных гистологов, другие – как знатока микроскопа и блестящего естествоиспытателя, а узкий круг историков науки – как основателя Московской школы микробиологов, а

также как основоположника междисциплинарного направления в системе высшего образования и науки. Он имел в себе не только энциклопедический ум и научные открытия в области медицины, естествознания, микробиологии, но и с блеском направил свой интеллект на внедрение в систему отечественной науки и образования гистофизиологического направления в системе морфологических наук – гистологии.

Листая архивные материалы о жизни ученого, невольно задумываешься: с каким усердием и последовательностью наши исследователи веками терпеливо продвигали свои идеи, чтобы они смогли занять достойное место в мировой науке. Они прошли этот путь, безвозмездно, безответно служа Отечеству!

Жизнь подвижника науки была и у А.И. Бабухина. С именем этого ученого связано становление гистологии в Императорском Московском университете (ИМУ). Он продолжил классические традиции российской науки и тем самым задал тон развитию новых научных направлений в медицине и биологии с учетом междисциплинарного направления в системе образования и в системе научных знаний.

Формировалась новая наука — университетская, которая с самого зарождения носила как теоретический, так и прикладной характер. В отечественных университетах профессора и преподаватели выполняли две функции — образовательную и исследовательскую; и эти функции находились в тесном взаимодействии. Преподавание влекло за собой дальнейшее получение новых научных данных, а экспериментально-исследовательские результаты включались в программу обучения молодого поколения. Это соединение науки и преподавания было главным отличительным принципом отечественного университетского образования, основы которого были заложены в Императорском Московском университете [3].

Огромную роль в этом сыграли профессора медицинского факультета Московского университета. Это связано, во-первых, с переходом от теоретического преподавания к экспериментально-наглядному. ИМУ, проходя все этапы в своем развитии, создал отечественную, самобытную научно-преподавательскую школу высшего университетского образования. Московский университет должен был идти или своим путем и открыть новую страницу в высшем университетском образовании России, или же дублировать функции Санкт-Петербургской академии наук, которая развивала научно-исследовательскую деятельность в соответствии с принципами европейских наук [3].

Таким образом, сначала профессора Московского университета, а затем и профессора других российских университетов стали совмещать две социальные функции, одна из которых была связана с педагогической деятельностью, а другая — с орга-

низацией и проведением научных исследований и подготовкой научных кадров.

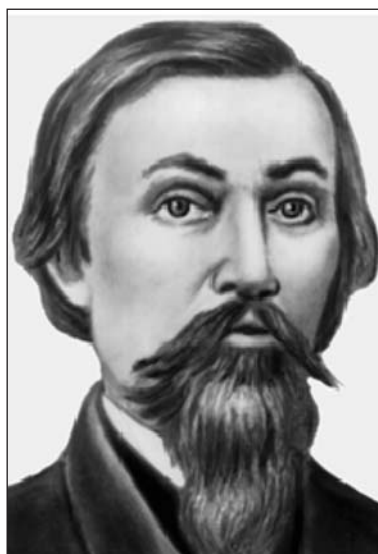
Среди отечественных ученых-естествоиспытателей 2-й пол. XIX в. невозможно обойти вниманием светлый облик уникального человека, профессора ИМУ Александра Ивановича Бабухина, посвятившего всю свою жизнь изучению «фундамента» медицины, выдвинувшего принцип взаимообусловленности формы, функции и развития и заложившего тем самым новое направление гистологической науки — гистофизиологию [3,4].

К концу XIX в. под влиянием таких прогрессивных ученых, как А.И. Бабухин, было создан теоретический фундамент медицины — общая биология, общая морфология, общая физиология, биохимическая биология, которые затем дали научному миру ряд научных дисциплин (гистология, клеточная цитология, общая и частная эмбриология, генная инженерия и т.д.).

Несмотря на то, что А.И. Бабухин был выходцем из обедневшей чиновничьей семьи и с юных лет испытывал большие лишения, широкий кругозор интересов, трудолюбие и непреклонное упорство, позволили ему стать выдающейся личностью, прекрасным педагогом, блестящим организатором и общественным деятелем и, наконец, гордостью своей *alma mater*, колыбели российской медицины — медицинского факультета Московского университета (в настоящее время — Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова) [3, 4].

О Бабухине было написано много трудов, причем был исследован новый пласт библиографических и исторических источников (оригинальные архивные документы) о жизни и деятельности ученого и, таким образом, открыта новая страница как в его биографии, так и в вопросах создания и становления кафедры гистологии и эмбриологии в ИМУ [3, 5].

Александр Иванович родился 16 марта 1827 г. в с. Семендяево Ливенского уезда Орловской губернии. В 1848 г. по окончании губернской гимназии молодой Бабухин поступил на математический факультет ИМУ. Однако вскоре, после получения серьезной травмы головы в 1849 г., он попадает на лечение в хирургическую клинику, возглавляемую в то время профессором Федором Ивановичем Иноземцевым, под влиянием которого студент-математик Бабухин перевелся на медицинский факультет. Завершив



А.И. Бабухин (1827–1891)

учебный курс, в 1859 г. «лекарь с отличием» решением ученого совета факультета Университета был оставлен при кафедре физиологии и сравнительной анатомии, руководимой на тот момент профессором Павлом Петровичем Эйнбродтом. В 1860 г. Бабухин выполнил первую в своей жизни научно-исследовательскую работу на тему: «Тетаническое сокращение сердца» [3, 2, 13].

21 декабря 1862 г. (в возрасте 35 лет) им была защищена диссертация «Об отношении блуждающих нервов к сердцу» на степень доктора медицины, где очень ярко проявилась одна из черт Бабухина-ученого, как впоследствии вспоминал его коллега по кафедре Иван Флорович Огнев, — «способность анализировать самые запутанные теории» [4]. В этом же году по инициативе Николая Ивановича Пирогова в ИМУ начался набор кандидатов для подготовки к профессорскому званию за границей. Одним из них стал А.И. Бабухин, командированный в Германию (г. Вюрцбург) для изучения физиологии и микрографии (гистологии). В 1863 г. по приказу и за счет Министерства народного просвещения А.И. Бабухин был отправлен за границу для подготовки к профессорскому званию на два года (с 3 января 1863 г. по 1 октября 1865 г.) [3, 13].

Здесь, в гистологической лаборатории Генриха Мюллера, Бабухин успешно прошел курсы эмбриологии, практической и сравнительной гистологии. В этот период им были выполнены и опубликованы в известных немецких журналах оригинальные сравнительно-эмбриологические исследования органа зрения лягушек и кур, итогом чего стала работа под названием: «материалы и история развития глаза, особенно сетчатки» [2, 5].

Этот научный труд лег в основу современных представлений о морфогенезе и гистофизиологии зрительного анализатора, определил дальнейшую судьбу молодого исследователя. В нем автором впервые было установлено, что все элементы сетчатой оболочки глаза происходят из внутренней пластинки, т. наз. вторичного глазного пузырька, а из наружной пластинки образуется только пигментный эпителий, генетически связанный с сетчаткой (до этого существовало представление о генетическом родстве пигментного эпителия с сосудистой оболочкой). В этой связи необходимо сказать, что одним из принципиальных подходов в науке было стремление Бабухина «проверить результаты прежних исследований, очистить данное учение от неверных положений, взвесить и оценить каждый факт и указать его место в ряду других», поэтому он подвергал критике современную ему научную литературу, некоторые взгляды физиологов [2, 5, 13].

Следующим разделом морфологии, которому Бабухин-исследователь уделял много внимания и опубликовал ряд известных работ, была нервная си-

стема, а точнее — тонкое строение нервных клеток и нервных окончаний [1, 3, 4, 5, 13].

Другой сферой научных изысканий А.И. Бабухина, которой он посвятил последующие 20 лет жизни, было изучение гистогенеза электрических и псевдоэлектрических органов рыб — проблеме, которую его предшественникам-исследователям никак не удавалось решить. В процессе методично организованных экспериментов и скрупулезных наблюдений Бабухину удалось проследить в динамике этапы постепенного формирования электрических элементов из поперечно-полосатых мышечных волокон зародышей рыб и их иннервацию. При использовании такого подхода на примере изучения псевдоэлектрического органа ската *Torpedo* им было достоверно показано отсутствие различий тонкого строения развивающегося электрического органа и миофибрилл поперечно-полосатых (скелетных) мышечных волокон. Одновременно с этим исследователем было продемонстрировано, что на ранних стадиях эмбрионального развития рыб между мышечными волокнами имеются отдельные мезенхимные клетки, дающие начало будущим соединительнотканым соединительнотканым перегородкам электрического органа. Изучая иннервацию электрического органа, он первым указал на то, что осевые цилиндры периферических нервов вырастают из центральной нервной клетки, направляясь к периферии; при этом «прорастание» нервов в электрический орган происходит еще тогда, когда он состоит из эмбриональных мышечных волокон. Особо следует подчеркнуть, что в этих экспериментах Бабухин проявил себя глубоким знатоком биологической статистики, анализируя принципы математических формул и приемов, проверяя достоверность полученных данных с учетом размаха индивидуальных колебаний числовых значений конкретного параметра [1, 2, 5].

Наряду с морфологическими, автор ставил и физиологические опыты (несмотря на отсутствие серьезного физиологического оборудования!), которые позволили ему, в частности, открыть аксон-рефлекс-явление двустороннего проведения возбуждения по нервному волокну (серия экспериментов на электрических сомах *Malopterus*) и в дальнейшем высказать глубокую мысль, которая и в наше время остается весьма актуальной, о том, что «морфология и физиология должны идти рука об руку». Эти экспериментальные исследования были высоко оценены крупнейшим отечественным физиологом того времени Николаем Евгеньевичем Введенским, что способствовало утверждению физиологического направления развития морфологии [1, 2, 5].

Важно отметить, что наблюдения Бабухина способствовали решению и многих других, не относящихся к гистофизиологии, проблем: о роли пе-

риневрия в различной чувствительности нервов к электрическим и механическим раздражителям, об особенностях воздействия яда кураре на тот или иной вид электрических рыб и т. д. [1, 2, 5].

Говоря о Бабухине как о замечательном изобретателе, следует привести такой факт: им был сконструирован оригинальный штатив, впоследствии выпускавшийся в институтах Гартнака и К. Цейсса под названием «штатив Бабухина». В гистологической технике Бабухин был большим специалистом: к нему не раз обращались за консультацией конструкторы микроскопов по поводу характеристик выпускаемых ими аппаратов; вместе с тем сам Бабухин стремился приобретать все более совершенное гистологическое оборудование для своей лаборатории [1, 2, 4, 5, 6].

Во время пребывания Бабухина за рубежом в ИМУ многократно обсуждался вопрос о необходимости создания новых кафедр, в т. ч. на медицинском факультете. Именно бурное развитие гистологических (микроскопических) исследований в мире поставило университет перед необходимостью организовать на факультете новую отдельную (самостоятельную) кафедру гистологии и эмбриологии. К тому же университетским уставом 1863 г. была предусмотрена организация гистологии как отдельной специальности (отсюда «годом рождения» российской гистологии формально считается 1863 г.). И в ноябре 1864 г. на очередном заседании ученого совета факультета по предложению декана факультета профессора Алексея Ивановича Полунина доктор медицины А.И. Бабухин был единогласно избран доцентом новой кафедры гистологии и эмбриологии, а год спустя — экстраординарным профессором кафедры физиологии. Однако на сегодняшний день известно, что кафедра гистологии и эмбриологии фактически оформилась годом раньше, в 1863 г. в виде гистологического кабинета (лаборатории) А.И. Бабухина [3, 12, 13].

После возвращения из заграничной командировки 16 октября 1865 г. в связи со смертью ординарного профессора П.П. Эйенбротта-младшего Бабухин был избран экстраординарным профессором по кафедре физиологии здорового человека, являясь одновременно доцентом кафедры гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии. 20 сентября 1869 г. А.И. Бабухин советом медицинского факультета университета был избран ординарным профессором по кафедре гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии которую бессменно возглавлял до своей смерти — 23 мая 1891 г. [3, 4, 14].

Заведование одновременно двумя кафедрами (морфологической и физиологической) на протяжении длительного периода благоприятствовало созданию оригинального, гистофизиологического направления в гистологии. Кроме того, во время его руководства обе кафедры были настолько мате-

риально оснащены (большую часть оборудования для кафедры приобрели за границей во время научных служебных командировок), что не уступали лучшим зарубежным лабораториям того времени, что свидетельствует о его таланте как организатора. Первоначально кафедра гистологии и эмбриологии (в дальнейшем именовалась бабухиной кафедрой) помещалась в небольшом двухэтажном здании на Большой Никитской улице (бывший анатомический театр), т. наз. Лодеровском корпусе, одновременно с другой кафедрой университета — физиологии и сравнительной анатомии (ныне здесь расположилась кафедра нормальной физиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) (рис. 1.).

Постепенно оснащаясь новым оборудованием (микроскопы, оригинальные гистологические препараты и т. д.), кафедра нуждалась в необходимости расширения площади. К тому же помещение кафедры к середине 70-х гг. пришло в такую ветхость, что работать в нем стало опасно. Однако в связи с плохим финансированием строительство нового учебного корпуса было начато благодаря бесчисленным хлопотам Бабухина лишь в конце 80-х гг. XIX в. Торжественное открытие реконструированного корпуса на Моховой улице состоялось только в 1893 г., после смерти А.И. Бабухина [3, 5] (рис. 2).

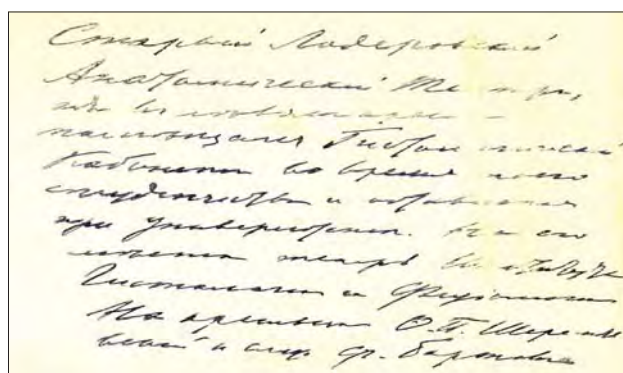


Рис. 1. Здание кафедры гистологии и физиологии ИМУ (Старый Лодеровский корпус). Фото сер. XIX в. (Справа — надпись на обороте фотографии)



Рис. 2. Здание кафедры гистологии и физиологии ИМУ (после реконструкции). Фото нач. XX в.

Педагогическая карьера Александра Ивановича составляет одну из ярких страниц его биографии, которая также неразрывно связана с ИМУ. До этого времени студентам-медикам общие данные по гистологии сообщали профессора теоретической медицины, анатомии, физиологии и сравнительной анатомии на своих лекциях. Преподавание предмета гистологии на кафедре гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии А.И. Бабухиным строилось на междисциплинарной основе. Глубоко убежденный, что лишь одно описание формы и микроскопической структуры не может дать представление об органе, Бабухин считал необходимым одновременно изучение его функции, развития и гистохимии. Гистология, по мнению профессора, не есть одно мертвое описание форм и форменных элементов, какой она частью является в учебниках, она — одна из основных биологических дисциплин, самым тесным образом связанная со всеми остальными дисциплинами, — как медицинскими, так и дисциплинами естествознания [3, 4, 5, 10].

Бабухин всегда владел помыслами учащейся молодежи. Это качество Бабухина, а также разносторонность знаний позволили талантливому педагогу активно вести научные изыскания своих многочисленных учеников. Лекции Бабухина собирали огромную аудиторию слушателей, причем не только из числа студентов, но и врачей-клиницистов, молодых научных сотрудников. Объяснялось это, по-видимому, тем, что стиль изложения лекции профессора был необыкновенно прост и доступен, а сама лекция была насыщена примерами и новыми научными сведениями. Принцип преподавания гистологии на кафедре был построен таким образом, что гистология изучалась студентами в тесной взаимосвязи со смежными дисциплинами, в особенности, с физиологией, акцентируя внимание учащихся на постулате о единстве структуры и функции [3, 4, 9, 10].

К сожалению, Бабухину не удалось написать ни одного учебника по гистологии, а написанные отдельные главы задуманного большого руководства

по общей и частной гистологии не сохранились. И вообще, он считал, что писать учебники по гистологии трудно. По его убеждению, прогресс науки — естественный и обязательный процесс, поэтому невозможно естественную науку, в данном случае гистологию, излагать только на достигнутом уровне знаний [3, 5, 15].

К счастью, блестящие лекции Бабухина неоднократно записывали студенты, которые сами же издавали их небольшими тиражами. Наиболее раннее литографическое издание (по сути — первый отечественный учебник) по гистологии относится к 1872/73 академическому году. Известный учебник под названием: «Записки гистологии», изданный таким же образом, был написан в 1881/82 академическом году [1, 4, 8].

Лекции А.И. Бабухина, по свидетельству современников, были действительно «живым словом». Бабухин вкладывал весь свой талант и разносторонние знания в преподавание своего предмета, он требовал и от студентов такого же честного и добросовестного отношения к своему делу. Лекции Бабухина обычно сопровождалось демонстрациями микроскопических препаратов, таблиц, рисунков и других наглядных пособий. А. И. Бабухин принадлежал к тем профессорам, которые не только читают лекции, но и воспитывают своих слушателей [3, 4, 5].

О Бабухине как педагоге и ученом многое можно почерпнуть из воспоминаний его учеников, коллег и друзей.

Выдающийся гистолог А.А. Колосов пишет: «Предмет, который в изложении других, даже известных специалистов, был сухим описанием внешних форм, в его изложении тесно связывался с другими отраслями естествознания и обращался в богатую обобщениями биологическую дисциплину. Он напоминал своим ученикам о необходимости убеждаться во всем непосредственным наблюдением. Он излагал на лекции не одни установленные факты, но и различные теории, свои сомнения и надежды. Чтобы студенты приучались к критическому мышлению. Глубокое уважение к нему внушала, прежде всего, его беспредельная преданность науке и вера в нее» [3, 5, 12].

П.И. Митрофанов, отечественный зоолог-морфолог писал о Бабухине: «Как ассистент я более других был свидетелем отношения покойного к делу университетского преподавания: придавая большое значение своим лекциям, он относился к ним с большим вниманием и, читая ежегодно приблизительно тот же курс, обрабатывал его каждый раз так же внимательно, как бы читал его впервые. И каждый раз умел внести в него что-нибудь новое и оригинальное. Высоко ценя демонстрации, он предупреждал меня о них задолго до времени их осуществления, высказывал свои надежды, контролировал их по несколько раз, проявляя тревожную

заботу о своих слушателей. И странное дело, этот профессор, читавший тогда уже более двадцати лет, владевший сокровеннейшими тайнами своей науки, перед лекцией волновался, как дебютант» [6].

Надо отметить, что еще в университетском уставе была заложена основа того, что ординарный профессор (заведующий кафедрой) сам разрабатывал программу учебного курса, методику теоретического и практического преподавания и создавал материальную базу учебного процесса. Так вот, программа по гистологии была составлена Бабухиным в 1881/82 академическом году и не подвергалась изменениям... до 1902 года [3,4].

А.И. Бабухин всегда был в курсе новых открытий в науке. Цель, им поставленную — сделать кафедру гистологии и цитологии медицинского факультета ИМУ центром научной гистологической мысли — со свойственным ему упорством он воплотил в жизнь, создав Московскую гистологическую школу [3, 4, 5, 17].

Еще одним его детищем был Гистологический кабинет (лаборатория). На базе Гистологического кабинета, организованного Бабухиным, была создана школа морфологов, в которых работали и выполняли свои научные работы как непосредственные помощники, так и его ученики (рис. 3).

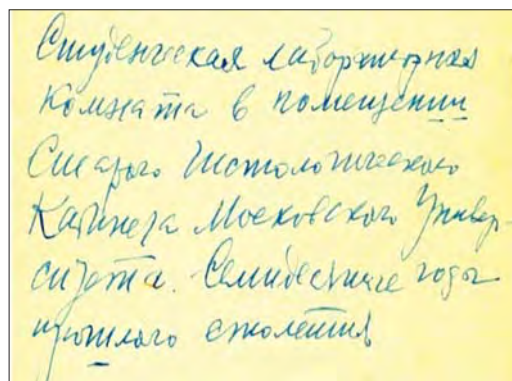


Рис. 3. Студенческая аудитория кафедры гистологии. Фото 70-х гг. XIX в. (Справа — надпись на обороте фотографии)

Это была целая плеяда энциклопедических умов отечественной науки, которые этот важный элемент классического университетского образования — энциклопедичность — достойно передали своим ученикам.

Небольшая лаборатория гистологического кабинета, руководимая Александром Ивановичем, стала школой для ряда выдающихся русских исследователей, в т. ч. врачей. Среди них: морфологи И.Ф. Огнев, А.А. Колосов, Д.Н. Зернов, В.М. Шимкевич, Н.А. Арсеньев, П.И. Митрофанов, микробиологи А.И. Войтов и Г.Н. Габричевский, корифеи внутренней медицины Г.А. Захарьин и А.А. Остроумов, физиолог М.Н. Шатерников, психиатр С.С. Корсаков, знаток хирургии А.П. Губарев, акушер-гинеколог В.Ф. Снегирев и мн. др. [3, 4, 5, 6].

Известный русский писатель Антон Павлович Чехов также принадлежал к числу учеников Бабухина. Считается, что в одном из своих произведений («Скучная история»), прототипом главного героя Чехов взял облик своего учителя (хотя до сих пор данная версия оспаривается, как, впрочем, и прототип нигилиста Базарова из «Отцов и детей» И.С. Тургенева). В нем подробно освещаются последние годы жизни великого ученого и педагога [7].

11 января 1890 г., за полтора года до своей кончины, А.И. Бабухин был утвержден в звании Заслуженного профессора ИМУ [3]. Он являлся не только прекрасным знатоком микроскопической техники, сделавшим кафедру гистологии, эмбриологии и сравнительной анатомии медицинского факультета Императорского Московского университета одним из центров гистологических исследований, он также является основоположником московской школы бактериологов и основоположником гистофизиологического и гистохимического направления в гистологии [3, 4, 5, 17].

В то же время его роль как основоположника московской школы бактериологов почти неизвестна. В архиве кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова частично сохранилась библиотека А.И. Бабухина, которая была пожертвована в 1892 г. вдовой ученого П.П. Бабухиной, а также части Гистологического кабинета медицинского факультета ИМУ вместе с ценными микроскопами и инструментами [3, 12].

Большой интерес представляют исторические документы: «Отчеты о состоянии и действиях ИМУ за 1885 г., за 1888 г., за 1889 г.»; «Речи и отчеты, читанные в торжественном собрании ИМУ 12 января за 1885 г., за 1888 г., за 1889 г.» и серия работ «Бактериологический институт ИМУ с 1895 г. по 1903 г.», а также дело «Совета ИМУ по новому учреждению при Гистологическом кабинете ИМУ Нормальной бактериологической лаборатории, 1888 г.», дело «Медицинского факультета ИМУ о преподавании медицинской бактериологии, 1893 г.» [3].

Эти и другие документы подтверждают историческую справедливость — бактериология как наука и предмет преподавания на медицинском факультете ИМУ была заложена на базе гистологического кабинета кафедры гистологии и эмбриологии профессором А.И. Бабухиным и его учеником А.И. Войтовым [3, 15, 16].

В 1888 г. при непосредственном участии профессора Бабухина на средства, выделенные Московской городской Думой при кафедре гистологии и эмбриологии медицинского факультета ИМУ была создана «Нормальная бактериологическая лаборатория» [3, 4, 5, 17] (рис. 4.).

Еще в 1885 год. А.И. Бабухин со своим учеником А.И. Войтовым провел очень интересные и важные исследования «О причине и характере распространения сибирской язвы среды рабочих московской кожевенной промышленности», указав на меры борьбы с этим заболеванием. Городская медицинская общественность и Московская Дума, встревожившись широким распространением инфекции, вынуждена была обратиться за помощью к профессору Бабухину. Он вместе с А. Войтовым по истории болезней из московской больницы установил очаги сибирской язвы и бактериологическими исследованиями доказал связь инфекции с разными

стадиями обработки кож. Этот факт описан в деле «Совета ИМУ по новому учреждению при Гистологическом кабинете ИМУ Нормальной бактериологической лаборатории, 1888 г.», а также «отчетах ИМУ за 1885 г., за 1888 г., за 1889 г., за 1890 г., за 1891 г. и за 1893 г.» [3,17,18].

За время существования лаборатории вышли следующие работы под непосредственным руководством профессора А.И. Бабухина:

1. «Бактерии физиологического организма» — диссертация на степень доктора медицины А.Н. Филиппова.

2. «Микроорганизмы отпадающие пуповин» («Врач», 1888, №№ 37, 38, 39, приват-доцента С. Холмогорова).

3. «Бактериологическое исследование воздуха и воды московских городских больниц», А.И. Войтов, напечатано Московской Думой.

4. Протоколы опытов, произведенных на кожевенной фабрике Бахрушиных для исследования причин заболевания в Москве сибирскою язвою.

В течение 1890 г. в Нормальной бактериологической лаборатории были проведены различные специальные исследования по гистологии и бактериологии [3, 17].

Впервые был установлен и тот факт, что известный «Бабухинский штатив» был приспособлен для бактериологических работ. Этот факт описан в книге «Карл Цейс. Оптические мастерские Йены. Микроскоп и приспособления к ним» (1889 г.), которая находится в архиве кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [3,11].

Как известно из исторических документов, в новом здании гистологического кабинета, по планам Бабухина, должно было быть предусмотрено отдельное помещение для бактериологической лаборатории. Однако в 1893 г., при заведовании кафедрой гистологии и эмбриологии И.Ф. Огневом, бактериологической лаборатории не нашлось места, А.И. Войтову пришлось перейти в факультетскую терапевтическую клинику на Девичьем поле к профессору Г.А. Захарьину, куда переместилось также и преподавание медицинской бактериологии. К сожалению, в 1895 г. этого талантливого ученого и преподавателя не стало [3, 4, 5, 16].

Из дела «Медицинский факультет ИМУ и преподавание медицинской бактериологии, 1893 г.» и других архивных материалов стал известным тот факт, что с 1891 по 1893 гг. А.И. Войтов официально читал лекции по теоретической и практической медицинской бактериологии при кафедре гистологии и эмбриологии медицинского факультета ИМУ. В 1890 г. после защиты диссертации на тему: «О действующем начале оспенной вакцины» Войтову была присуждена степень доктора медицины. В этом же году, еще при жизни Войтова, на частные средства

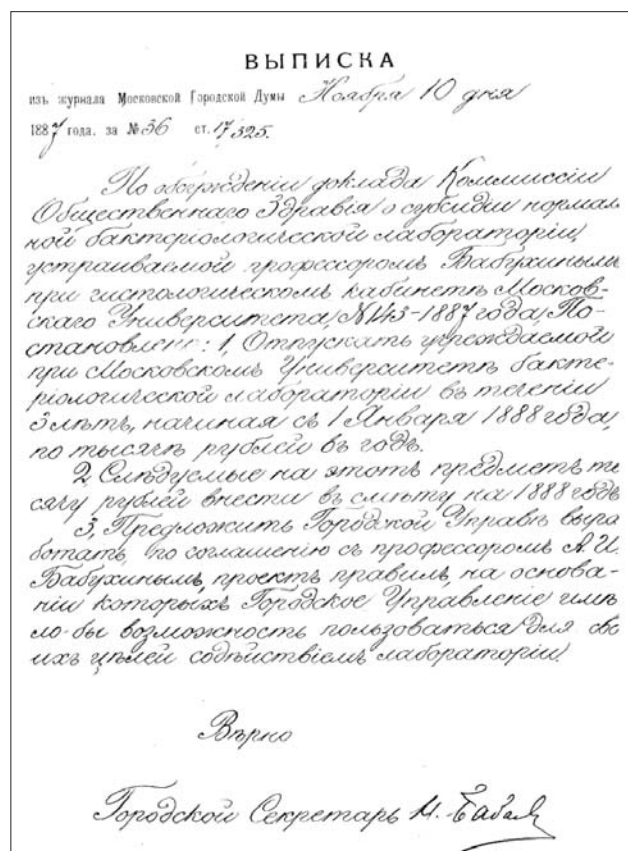


Рис. 4. Выписка из журнала Московской Городской Думы. (Архив кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова)

в Университете был учрежден Бактериологический институт, директором которого был назначен доцент Г.Н. Габричевский [3, 4, 5, 16, 17].

А.И. Бабухин, создав в 1888 г. при кафедре гистологии и эмбриологии специальную лабораторию — Нормальную бактериологическую лабораторию, — сделал ее центром бактериологической науки в Москве. Но внезапная смерть известного ученого-педагога затормозила научно-исследовательскую работу и преподавание бактериологии в ИМУ, начатую им и его талантливым учеником А.И. Войтовым [3, 4, 17].

По иронии судьбы, венец славы основоположника бактериологии достался не Бабухину и не Войтову, а Габричевскому. Никто не умаляет вклад в бактериологию Г.Н. Габричевского, но нельзя предавать при этом забвению основоположников этого предмета — профессора Бабухина и отдавшего свою жизнь этой науке талантливого Войтова, который умер от последствий неудачного эксперимента в лаборатории Л. Пастера, находясь там на стажировке [4].

В научно-исследовательской работе Бабухина красной нитью проходит два главных принципа науки — направление и метод. Придавая большое значение методу научного исследования, применяя микроскопический метод в научно-исследовательской работе, он заложил в ИМУ основу междисциплинарного направления в науке, поднялся на новый уровень развития, как в учебном процессе, так и в исследовательской деятельности.

Блестящие исследования А.И. Бабухина, посвященные изучению органа зрения, его строению, развитию и изменениям под влиянием внешней среды, принесли ему широкую известность. В этой работе Бабухин, используя методы гисто- и цитохимии, положил начало изучению причин и механизмов деления клеток, а также влияние различных факторов внешней среды на различные ткани организма [3, 4, 12].

Этот вопрос в дальнейшем основательно был изучен его учеником и преемником И.Ф. Огневым, который в 1896 г. открыл стимулирующее действие лучей электрической дуги (особенно — ультрафиолетовых) на клеточное деление. Затем это направление было блестяще развито его последователями В.П. Карповым и А.Г. Гурвичем [3, 4].

Являясь основоположником Московской школы гистологии и кафедры гистологии и эмбриологии



**Мраморный бюст профессора А.И. Бабухина, изготовленный скульптором И. Севрюгиным в 1893 г.** (Оригинал передан в Музей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, копия хранится в библиотеке кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии)

ИМУ, А.И. Бабухин одновременно был и физиологом, и гистологом, и бактериологом одновременно. Значимость всякого ученого всегда оценивается временем, прошедшим после его ухода из жизни. Это утверждение в полной мере применимо и к А.И. Бабухину. Его имя носила в 1930-е гг. одна из московских больниц (в настоящее время ГКБ № 24). В память о ярком образе А.И. Бабухина ежегодно, начиная с 2002 г., на базе Медицинского института Орловского государственного университета проходят его именные чтения [5, 8, 16].

Александр Иванович Бабухин был и остается образцом служения науке, истине и Отечеству. Ему довелось трудиться в период, образно названный историками «золотым веком отечественной медицины», благодаря колоссальным изменениям, поднявшим русскую медицину на одно из первых мест в мире, а преподавание — на самый

высокий уровень. Во многом это было обусловлено достижениями и заслугами Бабухина как ученого и педагога. О нем знаменитый врач-терапевт, профессор Г.А. Захарьин говорил: «Бабухин — это талант, сила, свет и красота нашего университета» [5].

Завершить наше повествование о талантливом ученом и педагоге хочется словами, сказанными после кончины Бабухина профессором Владимиром Федоровичем Снегиревым: «Счастлив тот, кто учился у него, кто пользовался его сообществом, ибо он скажет: «Луч Солнца правды блестел на нем, дух истины и творчества царствовал в нем». Московский университет был его честью, любимым существом, которое он с нежностью оберегал, защищал и насаждал!» [5].

## Список литературы

1. Бабухин А.И. О влиянии блуждающего нерва на сердце. М. 1862. 121 с.  
[Babukhin A.I. On the influence of the vagus nerve on heart. M. 1862. 121 p.]
2. Горонович Н. Несколько слов о работах А.И. Бабухина относительно строения электрических органов // *Медицинское обозрение*. 1891; 26(14): 193-196.  
[Goronovich N. A few words about the works of AI Babukhin concerning the structure of the electrical organs // *Meditsinskoe obozrenie*. 1891; 26(14): 193-196.]
3. Гаджиева Ч.С. История становления гистологии как науки и предмета преподавания на медицинском факультете Императорского Московского университета

- и Московского университета. Дисс. ... д. биол. н. М. *ММА им. И.М. Сеченова*. 2006. 337 с.  
[Gadzhieva Ch.S. The history of formation of histology as a science and a subject teaching at the medical faculty of the Imperial Moscow University and Moscow University. Doctoral diss. *М. ММА named after I.M. Sechenov*. 2006. 337 p.]
4. Кузнецов С.Л., Гаджиева Ч.С. Кафедра гистологии и эмбриологии Московского университета – 1-го Московского медицинского института – Московский медицинской академии // История становления гистологии в России. *М. МИА*. 2003: 23-38.  
[Kuznetsov S.L., Gadzhieva Ch.S. The Department of Histology and Embryology of the University of Moscow – 1-st Moscow Medical Institute – Moscow Medical Academy // The history of formation of histology in Russia. *М. МИА*. 2003: 23-38.]
  5. Метелкин А.И., Алов И.А., Хесин Я.Е. А.И. Бабухин – основоположник Московской школы гистологов и микробиологов (1827-1891). *М. Гос. изд. медицинской литературы*. 1955: 198-215.  
[Metelkin A.I., Alov I.A., Khesin Ya.E. A.I. Babukhin – the founder of the Moscow School of Histology and Microbiology (1827-1891). *М. Government. publishing house of medical literature*. 1955: 198-215.]
  6. Митрофанов П.И. Памяти А.И. Бабухина // Труды и протоколы Варшавского общества естествоиспытателей 1891-1892 гг. *Варшава*. 1891-1892. Протокол № 4-5. С. 4.  
[Mitrofanov P.I. To memory of A.I. Babukhin // Proceedings and protocols of the Warsaw Society of Naturalists of 1891-1892 years. *Warsaw*. 1891-1892. Protocol № 4-5. P. 4.]
  7. Меве Е.Б. Повесть А.П. Чехова «Скучная история» и прототип ее героя (к 100-летию со дня рождения А.П. Чехова) // *Советское здравоохранение*. 1960; 1: 58-64.  
[Meve E.B. Story of A.P. Chekhov's «A Boring Story» and a prototype of the hero (to the 100-th anniversary of A.P. Chekhov) // *Sovetskoe zdavookhranenie*. 1960; 1: 58-64.]
  8. Ноздрин В.И., Самарин В.И. Бабухин. *М. «Ретинюиды»*. 2006. 129 с.  
[Nozdryn V.I., Samarin V.I. Babukhin. *М. «Retinoidy»*. 2006. 129 p.]
  9. Отчет о состоянии и действиях ИМУ за 1866/67а.г. и 1868 гг. *М. 1868*.  
[Report on the status and operations of the IMU in 1866/67 and 1868 years. *М. 1868*.]
  10. Отчет о состоянии и действиях ИМУ за 1862/63 а.г. и 1863 гг. *М. 1863*.  
[Report on the status and operations of the IMU in 1862/63 and 1863 years. *М. 1863*.]
  11. Цейс К. Оптические мастерские Йены: Микроскоп и приобретение к нему. *Йена*. 1889: 292.  
[Zeiss K. Optical workshops of Jena: Microscope and a purchase to him. *Jena*. 1889: 292.]
  12. ЦИАМ. Ф. 418. О. 369. Д. 133. 1862/63  
[СНАМ. F. 418. O. 369. D. 133. 1862/63.]
  13. ЦИАМ. Ф. 418. О. 28. Д. 540. 1959.  
[СНАМ. F. 418. O. 28. D. 540. 1959.]
  14. ЦИАМ. Ф. 418. О. 32. Д. 89. 1865.  
[СНАМ. F. 418. O. 32. D. 89. 1865.]
  15. ЦИАМ. Ф. 418. О. 401. Д. 141. 1895.  
[СНАМ. F. 418. O. 401. D. 141. 1895.]
  16. ЦИАМ. Ф. 418. О. 64. Д. 386. 1895.  
[СНАМ. F. 418. O. 64. D. 386. 1895.]
  17. ЦИАМ. Ф. 418. О. 57. Д. 242. 1888.  
[СНАМ. F. 418. O. 57. D. 242. 1888.]

УДК 612.216+612.821.3

**Ю.Е. Вагин,**  
д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Yu.E. Vagin,**  
MD, prof. of the chair of normal physiology  
of the I.M. Sechenov First MSU

## НЕРАВНОМЕРНОСТЬ РИТМА ДЫХАНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

## THE UNEVENNESS OF RESPIRATORY RHYTHM AS AN INDICATOR OF EMOTIONAL STRESS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Юрий Евгеньевич Вагин**, профессор кафедры нормальной физиологии  
Адрес: 117588, г. Москва, ул. Тарусская, д. 22, корп. 1  
Телефон: 8 (916) 839–24–53  
E-mail: YuVaguine@yandex.ru  
Статья поступила в редакцию: 04.02.2015  
Статья принята в печать: 19.03.2015

### CONTACT INFORMATION:

**Yuriy Evgenievich Vagin**, prof. of the chair of normal physiology  
Address: 22–1 Tarusskaya str., Moscow, 117588  
Tel.: 8 (916) 839–24–53  
E-mail: YuVaguine@yandex.ru  
The article received: 04.02.2015  
The article approved for publication: 19.03.2015

**Аннотация.** Внешнее дыхание состоит из относительно самостоятельных циклов. В ходе каждого цикла дыхания дыхательный центр принимает решение о способах удовлетворения дыхательной потребности организма. Влияние предыдущих дыхательных циклов на последующие приводит к образованию континуума циклов дыхания.

Был разработан метод анализа неравномерности ритма дыхания, который учитывал относительную самостоятельность каждого дыхательного цикла и влияние предыдущих дыхательных циклов на последующие. Было установлено, что неравномерность ритма дыхания отражает степень эмоционального напряжения и не связана с физическим напряжением организма. Неравномерность ритма дыхания увеличивалась при пищевом поведении, мнестической деятельности, болевых реакциях, остром эмоциональном стрессе, утомлении при реальной производственной деятельности. Неравномерность ритма дыхания изменялась односторонне с артериальным давлением ( $r=0,66$ ) и кожно-гальванической реакцией ( $r=0,81$ ). Неравномерность ритма дыхания изменялась от 0 до 20% при различных функциональных состояниях организма. Увеличение неравномерности ритма дыхания более 30% происходило кратковременно и было предвестником скорой гибели организма.

Неравномерность ритма дыхания позволила предвидеть выживаемость животных при остром экспериментальном эмоциональном стрессе. Оценка степени обезболивания с помощью неравномерности ритма дыхания способствовала разработке микроволновой рефлексотерапии. Исследование неравномерности ритма дыхания в условиях реальной трудовой деятельности способствовало профилактике заболеваемости рабочих. Мотивация голода у людей была исследована при обонятельных раздражениях с помощью неравномерности ритма дыхания. Неравномерность ритма дыхания характеризовала величину эмоциональных реакций животных при самораздражении мозга.

**Annotation.** External respiration consists of relatively independent cycles. During each breath cycle the respiratory center makes a decision about how to meet the respiratory necessity of the body. The influence of previous respiratory cycles for the next leads to the formation of the breath cycles continuum.

The method was developed for analysis of unevenness of respiratory rhythm, which takes into account the relative independence of each breathing cycle and the impact of previous respiratory cycles later. It was found that the unevenness of respiratory rhythm reflects the degree of emotional stress and is not associated with the physical strain of the organism. The uneven rhythm of breathing increased when dietary behavior, mental activity, pain reactions, acute emotional stress, fatigue in real productive activity. Uneven breathing rhythm changed unilaterally with blood pressure ( $r=0.66$ ) and galvanic skin response ( $r=0.81$ ). Uneven breathing rhythm changed from 0 to 20 % in different functional states of the body. The increasing irregularity of the rhythm of breathing more than 30 % was short-lived, and was a harbinger of the imminent death of the body.

The unevenness of respiratory rhythm was possible to predict the survival of animals in acute experimental emotional stress. Assessment of the degree of analgesia using the uneven rhythm of breathing helped to develop the microwave reflex therapy. Study of the uneven breathing rhythm in actual work activity contributed to the prevention of the workers morbidity. The hunger motivation in humans was investigated in olfactory stimuli with the unevenness of breathing rhythm. The unevenness of respiratory rhythm has characterized the magnitude of the animals' emotional reactions over itself stimulation of the brain.

**Ключевые слова.** Неравномерность ритма дыхания, частота дыхания, дыхательный цикл, эмоциональное напряжение, системное квантование поведения.

**Keywords.** Unevenness of respiratory rhythm, respiratory rate, respiratory cycle, emotional stress, system quantization of behavior.

Известно, что изменение функционального состояния организма человека и животных связано с перестройками функций различных органов и функциональных систем организма. Изменение нейрогуморальной регуляции функциональных процессов сопровождается вовлечением сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма. Показано, что характер внешнего дыхания меняется не только при изменении кислородной потребности организма, но и при различных поведенческих реакциях, связанных с психофизиологическими процессами. Пневмография относится к одному из самых чувствительных методов исследования эмоционального состояния организма человека и животных. Собственный опыт экспериментальной работы показал, что динамика пневмограммы изменяется при незначительных воздействиях на животных значительно раньше других параметров организма. Высокая лабильность характера дыхания была также нами обнаружена у людей при различных формах их целенаправленного поведения. Исследование ряда физиологических параметров в условиях производственной деятельности рабочих обнаружило значительную изменчивость их характера дыхания, в то время как другие соматовегетативные параметры организма изменялись не всегда и недостаточно наглядно. Изменения ритма дыхания сопровождали каждое следующее действие рабочих, в то время как изменения других функционально важных параметров организма были следствием значительного и длительного напряжения трудовой деятельности рабочих.

Пневмография входит в набор традиционных методов исследования функций организма при изучении как поведенческих реакций, так и изменений функционального состояния организма человека и животных. Однако использование параметров пневмограммы ограничено отсутствием количественных приемов анализа ритма дыхания адекватных задачам изучения дыхания как компонента психофизиологических процессов. Основным изучаемым параметром внешнего дыхания до сих пор остается частота дыхания. Наибольшие затруднения в исследовании ритма дыхания возникают при анализе пневмограммы при кратковременных действиях обследуемого, когда визуально прослеживаются изменения ритма дыхания без изменения частоты дыхания. В связи с этим данные пневмографии обычно используют как дополнительный материал исследования, и описывают пневмографические изменения качественно, как «кратковременную задержку дыхания, углубление вдоха, возникновение аритмичного дыхания».

Адекватные количественные приемы оценки изменения ритма дыхания до сих пор не разработаны, и физиология пользуется лишь качественным описанием изменений дыхательных волн. С целью

обогащения набора физиологических приемов для исследования функциональных состояний организма нами был разработан новый математический прием измерения неравномерности ритма дыхания. Была определена чувствительность этого метода и его информационное значение для оценки эмоционального состояния человека и животных. Теоретическим базисом метода была концепция К.В. Судакова о системном квантовании повторяющихся физиологических процессов. Накопленный опыт измерения неравномерности ритма дыхания обобщен в этой работе.

### **РИТМ ДЫХАНИЯ КАК КОМПОНЕНТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Известно, что пневмография была и остается одним из самых распространенных физиологических методов исследования функционального состояния человека и животных [1–7]. Уже первые исследования, проведенные физиологами в XIX-м и нач. XX-го вв., обнаружили, что характер дыхания зависит не только от кислородной потребности организма, но также является интегральным показателем состояния психических и эмоциональных процессов человека. Задолго до появления в психофизиологии методов электроэнцефалографии, кожно-гальванической реакции и вариабельности сердечного ритма высшую нервную деятельность человека исследовали по изменениям ритма дыхания. В диссертации В.В. Средневского 1906 г., текст которой хранится в библиотеке Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, была показана высокая информативность пневмографии при реакциях испуга у человека [1].

Простота регистрации пневмограммы и высокая чувствительность характера дыхания к различным изменениям в организме явились теми положительными факторами, которые дали возможность использовать пневмографию как один из способов оценки функционального состояния организма. Пневмография была использована при исследовании различных форм целенаправленного поведения животных [8–11] и человека [1, 2, 12–17]. До появления современных методов исследования функций головного мозга пневмография была одним из самых распространенных методов изучения высшей нервной деятельности [8, 9]. В настоящее время пневмография продолжает использоваться в комплексе с другими методами для исследования функционального состояния организма при целенаправленной деятельности человека и животных [6, 7]. При оценке состояния человека с помощью полиграфии по методу «детектора лжи» изменение дыхательных волн является ведущим показателем состояния человека при правдивом или лживом ответе на вопрос дознавателя [18–20].

Однако видимые изменения дыхательных волн до сих пор оценивали качественно [12–14, 18–20]. При вычислении частоты дыхания (ЧД) специфика изменений пневмограммы в большинстве случаев утрачивалась, что свидетельствовало о низкой информативности ЧД для оценки изменений степени равномерности ритма дыхания [13, 15, 21]. Отсутствие информативного количественного показателя степени аритмичности дыхания постепенно снизило интерес исследователей к пневмографии и переключило их внимание на электроэнцефалографию, электрокардиографию, исследование вариабельности сердечного ритма, уровня артериального давления и анализ кожно-гальванической реакции. Этому особенно способствовало развитие в 90-х гг. XX в. компьютерной техники обработки физиологических параметров.

### МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА ДЫХАНИЯ

С позиции знаний о природе ритмических процессов [22] внешнее дыхание рассматривается как единый волнообразный процесс полностью связанных между собой дыхательных циклов. Известно, что ритмичность дыхания определяется основными тремя механизмами [2, 6, 7]. Прежде всего, ритмичность вдохов и выдохов поддерживается автоматизмом дыхательного центра продолговатого мозга, возбудимость нейронов которого увеличивается при гиперкапнии. Во-вторых, ритмичность дыхания зависит от пневмотаксического центра ствола мозга. Он получает информацию от центра дыхания, обрабатывает ее и способствует поддержанию регулярности смены возбуждения в нейронах вдоха и выдоха дыхательного центра. Пневмотаксический центр переключает работу центра дыхания с вдоха на выдох. Показано, что при экспериментальном выключении пневмотаксического центра внешнее дыхание сохраняется, но вдохи удлиняются, сопровождаясь короткими выдохами. Дыхание становится менее ритмичным. В-третьих, высокая частота импульсов от растянутых механорецепторов легких при вдохе способствует переключению вдоха на выдох, а уменьшение этой частоты на выдохе способствует смене выдоха на вдох. Этот дополнительный механизм регуляции ритмичности дыхания имеет особенное значение при форсированном дыхании, когда возникает большая разница в частоте возбуждений механорецепторов на вдохе и выдохе.

При анализе ритмичности дыхания методами классической статистики [23–25] не учитываются физиологические механизмы ритма дыхания. Каждый дыхательный цикл рассматривается как полностью независимый случайный процесс. Последовательность возникновения дыхательных циклов не учитывается. Влияние предыдущих дыхательных

процессов на последующие дыхательные циклы исключается.

С позиции концепции К.В. Судакова [26–29] о системном квантовании процессов жизнедеятельности внешнее дыхание рассматривается как континуум прерывных циклов дыхания. Циклы дыхания не являются полностью детерминированными параметрами единого волнообразного функционального процесса, как это следует из представлений о биоритмах. Каждый дыхательный цикл не оторван от предыдущих и последующих циклов и не представляет собой случайное событие в организме, как это подразумевает статистический анализ. Отличительной особенностью концепции системного квантования для понимания организации ритма внешнего дыхания является рассмотрение каждого дыхательного цикла как самостоятельного события во внешнем дыхании. Каждый цикл дыхания является этапом внешнего дыхания от возникновения потребности в определенном газовом составе крови до ее удовлетворения адекватными параметрами вдоха и выдоха. Дыхательная потребность в соответствии со скоростью окислительных реакций тканей изменяющегося функционального состояния организма включает три составляющие. Это кислородная потребность органов и тканей, действующая на дыхательный центр, гиперкапнический стимул, вызванный  $p\text{CO}_2$  крови и легочная вентиляционная потребность организма. Удовлетворение дыхательной потребности происходит в организме прерывным способом с помощью дыхательных циклов.

Ключевым моментом в подходе к анализу ритма дыхания с позиции концепции системного квантования физиологических функций считается наличие в нейрофизиологических процессах дыхательного центра стадии принятия решения о параметрах вдоха и выдоха в ходе каждого цикла дыхания. Каждый дыхательный цикл только частично зависит от предыдущего дыхательного цикла и в некоторой степени влияет на последующий дыхательный цикл [30]. Влияние предыдущих дыхательных циклов на последующие приводит к образованию континуума циклов дыхания. Этот континуум внешнего дыхания субъективно воспринимается исследователями как непрерывный ритм дыхания.

Каждый цикл дыхания всегда включает несколько важных функциональных процессов (рис. 1). Автоматизм дыхательного центра определяет длительность и глубину как вдоха, так и выдоха. В условиях функционального покоя автоматизм является главной причиной неизменности параметров каждого дыхательного цикла. Однако известно, что ритмичность дыхания нарушается при изменении функционального состояния организма. Физическая и умственная деятельность организма, своеобразие двигательных реакций организма при целенаправленном поведении перестраивают пат-

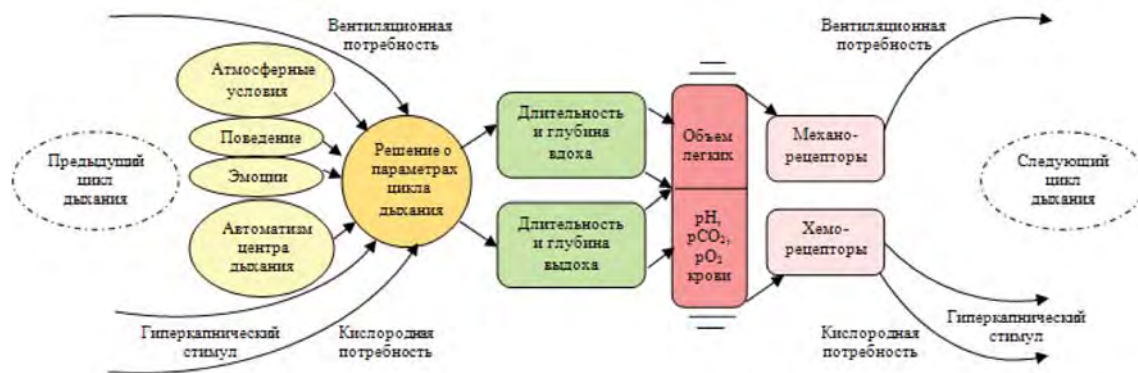


Рис. 1. Функциональные процессы дыхательного цикла в ситемеквантовом континууме внешнего дыхания

терны дыхательного цикла [5]. Голосовые реакции животных, человеческая речь и сознательная регуляция дыхательных циклов существенно изменяют параметры дыхательного цикла, выражающиеся в изменении длительности и глубины вдоха или выдоха, а иногда временной задержке дыхания [6, 7]. Эмоциональное напряжение нарушает правильный ритм дыхания [8, 9, 11, 18–20]. Недостаточность или избыточность наполнения легких воздухом в ходе предыдущего дыхательного цикла определяет вентиляционную потребность организма. Одновременно с вентиляционной потребностью на дыхательный центр влияет гиперкапнический стимул при увеличении парциального давления  $\text{CO}_2$  в крови и кислородная потребность, возникающая при гипоксемии в ходе предыдущего дыхательного цикла. Внутренние компоненты афферентного синтеза возбуждений в дыхательном центре дополняются внешними компонентами, определяемыми изменяющимися атмосферными условиями. Обработка полученной информации в дыхательном центре завершается принятием решения о длительности и глубине вдоха и выдоха. Параметры дыхательного цикла определяют степень растяжения альвеол легких и  $\text{pH}$ ,  $\text{pCO}_2$  и  $\text{pO}_2$  крови. Возбуждение механорецепторов легких при растяжении альвеол в ходе вдоха и торможение их при уменьшении альвеол во время выдоха формирует вентиляционную потребность организма. Возбуждение сосудистых и центральных хеморецепторов обеспечивает возникновение гиперкапнического стимула и кислородной потребности организма. Эти потребности формируют обратную афферентацию от результата дыхательного цикла. Однако они будут частично влиять не на произошедший, а на следующий дыхательный цикл.

Выделение из непрерывного процесса ритма дыхания дыхательных циклов, отличающихся от других дыхательных циклов и имеющих относительно самостоятельное значение для дыхательной потребности организма, отражает диалектические свойства одновременной прерывности и непрерывности повторяющихся функциональных процессов

организма [27]. При равномерном ритме дыхания в большей степени проявляются его непрерывные свойства, зависящие от автоматизма дыхательного центра. При увеличении неравномерности ритма дыхания усиливается проявление прерывных свойств внешнего дыхания. Длительность каждого дыхательного цикла зависит частично от длительности предыдущего цикла, влияет на длительность последующего цикла и не имеет связи с более отдаленными дыхательными циклами. При этом каждый вдох и выдох являются составными частями определенного цикла дыхания и не имеют признаков самостоятельных функционально значимых этапов внешнего дыхания [30].

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА РИТМА ДЫХАНИЯ

Оценку изменений пневмографии проводят визуально, полагаясь на экспериментальный опыт исследователя. При количественном анализе пневмографических изменений пользуются методами классической статистики или теории колебательных процессов. Основываясь на непрерывности внешнего дыхания, ритмичности вдохов и выдохов и автоматизме дыхательного центра пневмограмма анализируется как непрерывный волнообразный функциональный процесс организма [2, 5–7].

Однако измерение параметров ритма дыхания, таких как частота дыхания и средняя длительность дыхательных волн, возможна только при регулярном дыхании в определенном функциональном состоянии организма. При изменении функционального состояния организма, сопровождающегося нарушением регулярного ритма дыхания, параметры ритмичности дыхания становятся малоинформативными. Ритм дыхания утрачивает регулярность, и длительность каждого последующего дыхательного цикла отличается от длительности предшествующего цикла.

Известно, что классическая статистика разработана для количественного анализа случайных про-

цессов и анализирует независимые друг от друга значения переменной величины. Статистические способы анализа параметров дыхательных циклов не учитывают физиологических механизмов ритма дыхания. Такой анализ подразумевает возникновение дыхательных циклов как несвязанные между собой события [23–25]. Однако длительность каждого дыхательного цикла не является случайным процессом, как и многие другие функции организма [31]. Поэтому применение для анализа пневмограммы методов классической статистики возможно, но оно не отражает физиологию процессов внешнего дыхания. Статистические параметры длительности дыхательного цикла, такие как частота, дисперсия, коэффициент вариации и др., не учитывают последовательности дыхательных циклов.

С целью увеличения информативности ритма дыхания нами был разработан математический прием последовательного сравнения длительностей смежных дыхательных циклов. В основе анализа дыхательного ритма лежат теоретические представления о системоквантах функциональных процессов организма как единицах системной организации физиологических функций [26–29]. Функциональные системокванты процессов жизнедеятельности являются элементами саморегуляторной деятельности гомеостатических и поведенческих функциональных систем организма. Результаты системоквантов жизнедеятельности представляют собой этапы в достижении конечных результатов поддержания гомеостаза организма.

Предлагаемый метод системоквантового анализа ритма дыхания отличается от методов классической статистики и количественного анализа ритмических процессов. Каждый дыхательный цикл рассматривается не как случайное событие, что подразумевает статистический анализ, и не как часть единого волнового процесса в соответствии с представлениями о биоритмах. Дыхательные циклы рассматриваются как этапы, системокванты континуума дыхательных циклов. Эти циклы имеют самостоятельные свойства и одновременно связаны с предыдущими и последующими циклами. Метод учитывает последовательность возникновения дыхательных циклов. Одним из важнейших параметров дыхательного цикла является его длительность. Поэтому на исследуемом участке пневмограммы последовательно сравниваются длительности смежных дыхательных циклов. Сопоставляются длительности первого и второго, второго и третьего, третьего и четвертого дыхательного циклов и т. д.

### ИЗМЕРЕНИЕ НЕРАВНОМЕРНОСТИ РИТМА ДЫХАНИЯ

При сравнении длительностей смежных дыхательных циклов необходимо избежать зависимости

разницы между длительностями смежных дыхательных циклов от абсолютной величины длительностей этих циклов. Поэтому разницу длительностей смежных дыхательных циклов нормируют к их сумме. Деление на сумму длительностей двух дыхательных циклов увеличивает точность вычисляемой величины вдвое. Затем вычисляют среднюю арифметическую величину нормированных величин разностей между смежными интервалами на исследуемом отрезке времени. Вычисленный параметр назван «неравномерностью ритма дыхания» (НД). НД вычисляют по формуле

$$\text{НД} = \frac{1}{n-1} \times \sum_{i=1}^{n-1} \frac{|T_i - T_{i+1}|}{T_i + T_{i+1}} \times 100 \%, \quad (1)$$

где  $T_i$  — длительность  $i$ -го дыхательного цикла,  $i$  — его порядковый номер,  $n$  — число исследуемых циклов.

Метод был предложен в 1981 г. [32]. Математический смысл вычисленной величины заключается в том, что она показывает среднюю относительную разницу между длительностями соседних дыхательных циклов. Физиологический смысл измеряемой величины НД заключается в том, что она показывает «напряженность» работы дыхательного центра по изменению длительностей дыхательных циклов на изучаемом отрезке времени. В связи с тем, что изменение длительности дыхательного цикла определяется внешними причинами по отношению к автоматизму дыхательного центра, величина НД характеризует величину этих внешних воздействий на дыхательный центр. Термин «неравномерность ритма дыхания» более правильно отражает суть измеряемой величины по сравнению с термином «нерегулярность ритма дыхания». «Неравномерность» характеризует изменчивость каждого цикла ритмического процесса, а «нерегулярность» возникает при отсутствии некоторых циклов ритмического процесса.

Величина НД измеряется в процентах. Теоретически НД может изменяться от 0 % при равномерном ритме дыхания до 100% при значительном изменении длительностей дыхательных циклов. В ходе практического исследования НД было установлено, что при различных функциональных состояниях у человека, кроликов и крыс НД колеблется от 0 до 30%. При этом величина НД зависит от силы воздействия на организм. Значения НД от 30 до 70% возникают только эпизодически при угрожающих жизни состояниях.

В качестве примера приводим исследование НД у больного человека с пояснично-крестцовым болевым синдромом. В соответствии с инструкцией больной в положении стоя наклонял туловище вперед до максимального угла наклона и удерживал позу в течение 30 с. При этом была зарегистрирована следующая последовательность длительностей девяти дыхательных циклов: 9, 4, 13, 8, 9, 10, 2, 12 мм (рис. 2).

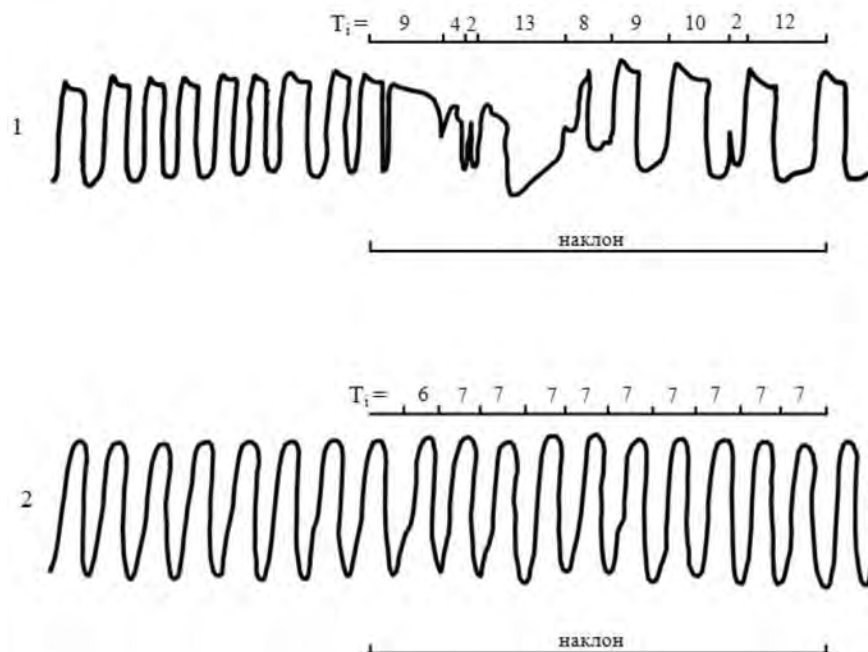


Рис. 2. Пневмограмма при наклоне туловища больного с пояснично-крестцовым болевым синдромом (1 — до лечения; 2 — после медикаментозной терапии;  $T_i$  — длительность дыхательных волн в мм)

После лечения при наклоне туловища дыхание оставалось равномерным. Длительность циклов была 6, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7 мм и НД = 0,9%. Выздоровление больного с пояснично-крестцовым болевым синдромом сопровождалось уменьшением НД с 37,9 % до 0,9 % [33].

$$\text{НД} = \frac{1}{9-1} \times \left( \frac{|9-4|}{9+4} + \frac{|4-2|}{4+2} + \frac{|2-13|}{2+13} + \frac{|13-8|}{13+8} + \frac{|8-9|}{8+9} + \frac{|9-10|}{9+10} + \frac{|10-2|}{10+2} + \frac{|2-12|}{2+12} \right) \times 100 \% = 39,7 \%$$

### ТОЧНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЯ НЕРАВНОМЕРНОСТИ РИТМА ДЫХАНИЯ

Точность измерения НД будет зависеть от ошибки измерения длительности дыхательных циклов ( $h$ ), средней длительности дыхательных циклов ( $T$ ) и от количества обсчитываемых дыхательных циклов ( $n$ ). Ошибка НД тем меньше, чем больше средняя длительность дыхательных циклов и количество исследуемых дыхательных циклов. Ошибка НД  $h$  имеет обратную зависимость от удвоенной средней длительности дыхательных циклов  $T$ , поскольку вычисление НД ведется по длительности двух смежных дыхательных циклов. Ошибка НД  $h$ , как и любая другая ошибка среднего значения [23–25], обратно пропорциональна квадратному корню из количества обсчитываемых величин. В данном случае ошибка НД  $h$  обратно пропорциональна квадратному корню из количества разностей между длительностями смежных дыхательных циклов, по которым вычисляют величину НД.

Ошибку НД  $h$  рассчитывают по формуле:

$$h = \frac{1}{2\sqrt{n-1}} \times 100 \% \quad (2)$$

при точности измерения длительности дыхательных циклов  $\pm 0,5$  (мм, с), где  $T$  — средняя длительность дыхательных циклов и  $n$  — число исследуемых дыхательных циклов.

Впервые вычисление ошибки неравномерности ритма было выполнено в 1985 г. [34]. Поскольку ошибка НД  $h$  не относится к величинам классической статистики, ее значения не следует сопоставлять с величинами статистической значимости ( $p$ ).

Если средняя длительность дыхательных циклов теоретически будет стремиться к бесконечности ( $T \rightarrow \infty$ ), что может наблюдаться при остановке дыхания, то  $H=0$  в соответствии с формулой 1. При этом ошибка НД стремится к нулю ( $h \rightarrow 0$ ) в соответствии с формулой 2.

Если средняя длительность дыхательных циклов приближается к нулю, то ошибка НД стремится к бесконечности ( $h \rightarrow \infty$ ). Средняя длительность дыхательных циклов становится меньше точности измерения длительности дыхательных циклов и НД измерить невозможно. В этом случае для измерения НД необходимо увеличивать скорость регистрации пневмограммы с целью получения более длительных дыхательных циклов.

Минимальная средняя длительность дыхательных циклов, при которой возможно практическое измерение НД, равно 1 (мм, с). При этом ошибка НД  $h$  будет равна максимальной величине 50% в реальных условиях измерения НД.

Зависимость ошибки НД  $h$  от средней длительности дыхательных циклов  $T$  представлена семейством наклонных прямых, характеризующих изменение  $h$  от  $T$  при различном количестве дыхательных циклов  $n$  от 2 до 101 (рис. 3).

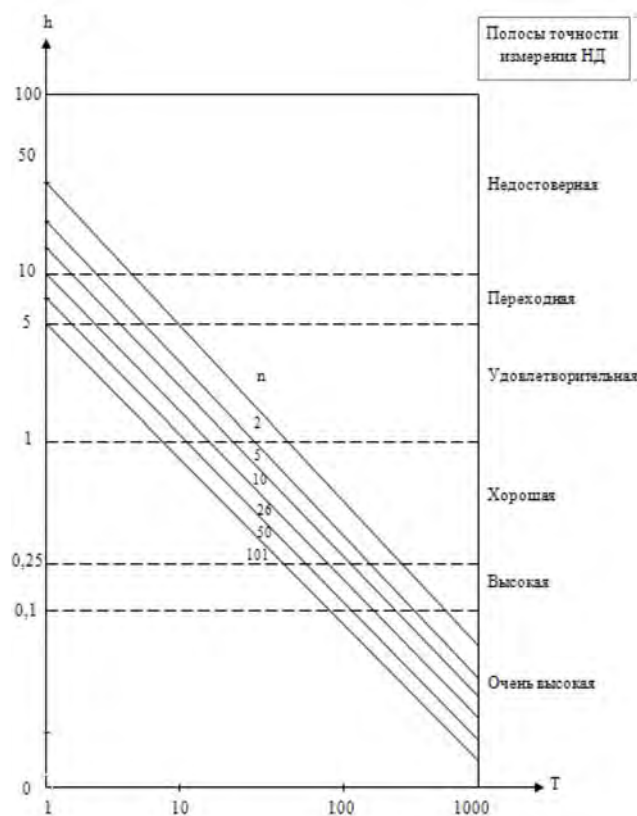


Рис. 3. Зависимость ошибки измерения НД ( $h$ , %) от средней длительности дыхательных циклов ( $T$ , мм, с) и от количества дыхательных циклов ( $n$ )

Зная среднюю длительность дыхательных циклов  $T$  и количество исследуемых дыхательных циклов  $n$  по графику зависимости  $h$  от  $T$ , можно определить ошибку НД  $h$ . Ошибка НД  $h$  указывает на точность измерения величины НД. Ошибка НД  $h$  уменьшается при увеличении средней длительности дыхательных циклов  $T$  и количества исследуемых дыхательных циклов  $n$ .

Для удобства качественной оценки точности измерения НД все значения  $h$  на графике разделены горизонтальными пунктирными прямыми на полосы точности измерения НД. Это разделение сделано по аналогии с выделением полос достоверности значений  $t$ -критерия Стьюдента [35]. При  $0 \leq h \leq 0,1\%$  точность измерения НД очень высокая, при  $0,1\% < h \leq 0,25\%$  — высокая, при  $0,25\% < h \leq 1\%$  — хорошая, при  $1\% < h \leq 5\%$  — удовлетворительная, при  $5\% < h \leq 10\%$  — переходная с тенденцией к недостоверной и при  $10\% < h \leq 100\%$  — недостоверная.

Недостаточная точность измерения НД может быть при анализе менее 100 дыхательных циклов при средней длительности дыхательных циклов менее 10 (мм, с). Точность измерения НД становится удовлетворительной при расчете НД всего лишь по двум дыхательным циклам при средней длительности циклов 10 (мм, с) и более. Если же средняя длительность дыхательных циклов равна 1 (мм, с), то для удовлетворительной точности измерения НД необходимо вычислять НД по 100 и более циклов.

Высокая точность измерения НД дает возможность оценить величину неритмичности дыхания за короткие промежутки времени. Так, например, при исследовании влияния неосознанных запахов на человека НД измеряли по четырем дыхательным циклам [36]. Для сравнения укажем, что расчет широко применяемого «индекса напряжения» регуляций сердечного ритма проводится по 100 сердечным циклам [37, 38], что обусловлено требованиями законов классической статистики.

Перед проведением исследования целесообразно определить минимальную скорость регистрации пневмограммы, при которой точность измерения НД не будет ниже удовлетворительной. Скорость регистрации пневмограммы ( $V$  в мм/с) имеет прямую зависимость от ЧД и обратную зависимость от ошибки НД и количества исследуемых дыхательных циклов, и должна быть больше следующего выражения:  $V \geq \frac{f}{2h\sqrt{n}-1} \times 100\%$ , где  $f$  — ЧД в цикл/с,  $h$  — ошибка НД в %,  $n$  — количество исследуемых дыхательных циклов.

Например, ЧД обследуемого человека равно 12 цикл/мин, т. е. 0,2 цикл/с. Предположим, что НД вычисляют по пяти дыхательным циклам. Точность измерения НД должна быть не ниже удовлетворительной и ошибка НД должна быть не менее 5% ( $h=5\%$ ). В этом случае скорость регистрации пневмограммы должна быть  $V \geq \frac{0,2 \times 100}{2 \times 5 \times \sqrt{5} - 1} = 1 \frac{\text{мм}}{\text{сек}}$ . Это значит, что при скорости регистрации пневмограммы 1 мм/с и больше ошибка НД будет меньше 5%.

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕРАВНОМЕРНОСТИ РИТМА ДЫХАНИЯ

В проведенных нами исследованиях было установлено, что изменения ЧД и НД связаны с разными физиологическими процессами при функциональных перестройках организма.

Было показано, что НД отражает степень эмоционального напряжения организма. При этом величина НД не зависела от эмоционального знака реакции. НД увеличивалась при приеме пищи, при насильственном кормлении горчицей соусом и при раздражении пульпы зуба у кроликов [32]. НД была тем больше, чем сильнее было раздражение пульпы зуба [39].

При пищевом поведении кроликов ЧД не изменялась [32]. В отличие от мнения о том, что боль сопровождается увеличением ЧД [11, 40, 41], экспериментально было установлено, что при раздражении пульпы зуба ЧД изменялась индивидуально у разных животных [32, 39].

Увеличение НД при боли позволило использовать этот параметр как показатель выраженности ноцицептивных реакций у животных [39, 42] и человека. Провоцирование патогенетической боли у больных пояснично-крестцовым болевым синдромом сопровождалось увеличением НД. Степень выраженности болевого синдрома у больного прямо влияло на величину НД [33].

Величина НД существенно увеличивалась при экспериментальном эмоциональном стрессе у крыс, который вызывали у них стохастическим раздражением вентромедиального ядра гипоталамуса, который считается прессорным центром, и электрокожным раздражением. Увеличение НД свыше 30% было связано с временными остановками дыхания, и сопровождалось последующей гибелью животных. Была обнаружена высокая степень корреляции ( $r=0,66$ ) между уровнем артериального давления и величиной НД в момент раздражения вентромедиального гипоталамуса [43].

Были исследованы изменения НД и ЧД при мнестической деятельности и физической нагрузке людей [44]. Величина ЧД зависела ( $r=0,67$ ) от количества приседаний за определенное время, что полностью соответствовало известным фактам зависимости ЧД от величины физического напряжения организма [14, 21, 45, 46]. Величина НД не была связана с количеством приседаний ( $r=0,13$ ). ЧД не зависела ( $r=0,13$ ), а НД зависела ( $r=0,49$ ) от силы эмоционального напряжения, направленного на запоминание слов.

Сходная зависимость ЧД и НД от физического и эмоционального напряжения была обнаружена у работников завода, занимающихся сборкой электронных изделий [41]. Изменения ЧД были связаны ( $r=0,34$ ) с изменениями времени производственной операции к концу рабочей смены. Изменения НД такой связи не имели ( $r=0,13$ ). Однако изменения НД были связаны ( $r=0,44$ ) с неравномерностью ритма работы, которую определяли по средней относительной разнице между длительностями соседних повторяющихся производственных операций. Изменения ЧД не имели связи с неравномерностью ритма работы ( $r=0,01$ ).

При исследовании вегетативных реакций человека на запахи была обнаружена высокая степень корреляции ( $r = \text{от } 0,56 \text{ до } 0,81$ ) между НД и одним из самых распространенных показателей эмоционального напряжения организма — величиной кожно-гальванической реакции [36].

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕРАВНОМЕРНОСТИ РИТМА ДЫХАНИЯ

Результаты исследования НД при различных функциональных состояниях организма подкрепляют общие положения концепции системного квантования процессов жизнедеятельности [26–29]. Кроме общего теоретического значения измерение НД имеет практическую значимость.

Величина НД явилась одним из объективных прогностических критериев выживаемости животных при остром экспериментальном эмоциональном стрессе [43]. Увеличение НД при раздражении эмоциогенных центров вентромедиального ядра гипоталамуса на величину более 30% свидетельствовало о скорой гибели животного в случае продолжения эмоционального стресса.

Зависимость величины НД от выраженности ноцицептивной реакции у животных [41, 42] и больных пояснично-крестцовым болевым синдромом [33], а также уменьшение НД при обезболивании способствовало созданию нового физиотерапевтического метода лечения больных — микроволновой рефлексотерапии [42, 47].

Измерение величины НД совместно с другими показателями у рабочих в условиях реальной трудовой деятельности на заводе позволило судить о «физиологической цене» выполнения планового задания, что способствовало профотбору и профилактике заболеваемости рабочих [48, 49].

НД явилась одним из объективных критериев оценки мотивации голода у людей при исследовании физиологических механизмов действия на организм пищевых и непищевых запахов [36].

Использование методики расчета НД дало возможность оценить эмоциональные реакции у животных при изучении механизмов самораздражения мозга [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация ритма дыхания рассмотрена с позиции концепции системного квантования функциональных процессов организма [26–29], что имеет теоретическое значение для развития теории функциональных систем [8, 9, 26, 29]. Каждый дыхательный цикл рассматривается не как часть единого волнового процесса в соответствии с представлениями о биоритмах и не как случайное событие, что подразумевает статистический анализ. Дыхательные циклы обладают прерывно-непрерывными свойствами, и рассматриваются как системокванты ритма дыхания. Предыдущие циклы определяют параметры последующих циклов, что обуславливает континуум циклов дыхания.

Метод количественного определения НД учитывает системоквантовую природу ритма дыхания.

Разработан прием вычисления ошибки НД в зависимости от средней длительности дыхательных циклов и количества исследуемых циклов.

Подтверждено, что ЧД связана с кислородным запросом органов и тканей организма и отражает величину физического напряжения человека или животных. НД отражает величину эмоционального напряжения организма без учета биологического знака эмоции. Величина НД увеличивается при эмоциональном напряжении при умственной работе, боли, остром эмоциональном стрессе. Измерение НД становится инструментом изучения эмоционального напряжения организма при различных функциональных процессах и поведенческих реакциях индивидуума.

### Список литературы

1. Средневский В.В. Испуг и его влияние на некоторые физические и психологические аспекты. Дисс. М. 1906. 328 с.  
[Srednevsky V.V. Funk and its influence on some of the physical and psychological aspects. Diss. M. 1906. 328 p.]
2. Маршак М.Е. Регуляция дыхания у человека. М. Медгиз. 1961. 267 с.  
[Marshak M.E. Regulation of respiration in human. M. Medgiz. 1961. 267 p.]
3. Анохин П.К. Эмоции // БМЭ. М. «Медицина». 1964. Т. 35. С. 339.  
[Anokhin P.K. Emotions // GME. M. «Meditsina». 1964. V. 35. P. 339.]
4. Шингаров Г.Х. Эмоции и чувства как форма отражения действительности. М. «Наука». 1971. 223 с.  
[Shingarov G.Kh. Emotions and feelings as a form of reflection of reality. M. «Nauka». 1971. 223 p.]
5. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М. «Медицина». 1980. 223 с.  
[Safonov V.A., Efimov V.N., Chumachenko A.A. Neurophysiology of breathing. M. «Meditsina». 1980. 223 p.]
6. Сафонов В.А., Тарасова Н.Н. Нервная регуляция дыхания // Физиология человека. 2006; 32(4): 64–76.  
[Safonov V.A., Tarasova N.N. Nervous regulation of breathing // Fiziologiya cheloveka. 2006; 32(4): 64–76.]
7. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие // Успехи физиологических наук. 2007; 38(2): 26–45.  
[Breslav I.S., Nozdachev A.D. Regulation of respiration: visceral and behavioral components // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2007; 38(2): 26–45.]
8. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М. «Медицина». 1968. С. 349–380.  
[Anokhin P.K. Biology and neurophysiology of the conditioned reflex. M. «Meditsina». 1968. P. 349–380.]
9. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М. «Наука». 1979. С. 63, 80–99, 279–289, 354–366, 372.  
[Anokhin P.K. System mechanisms of higher nervous activity. M. «Nauka». 1979. P. 63, 80–99, 279–289, 354–366, 372.]
10. Карсен Г.Г., Брейтшер И.Л. Функциональная система дыхания и движения рысистых лошадей // Системный анализ механизмов поведения. М. «Наука». 1979. С. 160–168.  
[Karsen G.G., Breitsher I.L. A functional system of breathing and movement of trotting horses // System analysis of mechanisms of behavior. M. «Nauka». 1979. P. 160–168.]
11. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. Л. «Наука». 1976. 192 с.  
[Valdman A.V., Ignatov Yu.D. The central mechanisms of pain. L. «Nauka». 1976. 192 p.]
12. Линдсли Д.Б. Эмоции // Экспериментальная психология / Под ред. С.М. Стивенса. М. «ИЛ». 1960. 629 с.  
[Lindsly D.B. Emotions // Experimental psychology / Ed. By S.M. Stevens. M. «IL». 1960. 629 p.]
13. Оленьянская Р.П. Регуляция дыхания при работе // Руководство по физиологии труда / Под ред. М.И. Виноградова. М. «Медицина». 1969. С. 171–174.  
[Olnyanskaya R.P. Regulation of breathing at work // Manual for labor physiology / Ed. by M.I. Vinogradov. M. «Meditsina». 1969. P. 171–174.]
14. Смирнов К.М. Внешнее дыхание при мышечной деятельности // Физиология мышечной деятельности, труда и спорта. Л. «Наука». 1969. С. 227–241.  
[Smirnov K.M. External respiration during muscular activity // Physiology of muscular activity, labor and sport. L. «Nauka». 1969. P. 227–241.]
15. Горшков С.И., Золина З.М., Мойкин Ю.В. Методики исследования в физиологии труда. М. «Медицина». 1974. С. 245–248.  
[Gorshkov S.I., Zolina Z.M., Mojkin Yu.V. Methods of research in the physiology of labor. M. «Meditsina». 1974. P. 245–248.]
16. Костандов Э.А. Восприятие и эмоции. М. «Медицина». 1977. 248 с.  
[Kostandov E.A. Perception and emotions. M. «Meditsina». 1977. 248 p.]
17. Sebej F. Relationship between respiration characteristics and their changes during psychological load personality traits // Archive news super. 1980. V. 22, N 2. P. 122–123.
18. Хессет Д. Введение в психофизиологию. М. «Мир». 1981. С. 248.  
[Hesset D. Introduction to psychophysiology. M. «Mir». 1981. P. 248.]
19. Grubin D., Madsen L. Lie detection and the polygraph: A historical review // J. of forensic psychiatry and psychology. 2005. V. 16. Issue 2. P. 357–369.
20. Haack S. Evidence matters: science, proof, and truth in the law. Cambridge Univ. press. 2014. 416 p.
21. Ramanathan N.L. Reliability of estimation of metabolic levels from respiratory frequency // J. appl. physiology. 1964. V. 19. P. 497–502.
22. Крыжановский Г.Н. Биоритмы и закон структурно-функциональной временной дискретности биологиче-

- ских процессов // Биологические ритмы в механике компенсаторных нарушении функции. М. 1973. С. 20–23.  
[Kryzhanovsky G.N. Biorhythms and the law of structural and functional time is discrete biological processes // Biological rhythms in mechanics of compensatory dysfunction. М. 1973. Р. 20–23.]
23. Климовицкий В.Г., Колодежный А.В., Вертыло Н.А. Применение математической статистики в медико-биологических исследованиях. Донецк. «Донецчина». 2004. 216 с.  
[Klimovitsky V.G., Kolodezhny A.V., Vertylo N.A. An application of mathematical statistics in biomedical researches. Donetsk. «Donechchina». 2004. 216 p.]
24. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета statistica. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2012. 379 с.  
[Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical researches using packet statistica. М. «GEOTAR-Media». 2012. 379 p.]
25. Shahbaba B. Biostatistics with R: An introduction to statistics through biological data. N. Y. Springer. 2012. 352 p.
26. Судаков К.В. Функциональные системы. М. РАМН. 2011. 320 с.  
[Sudakov K.V. Functional systems. М. RAMS. 2011. 320 p.]
27. Судаков К.В., Вагин Ю.Е., Андрианов В.В., Зилов В.Г., Киселев И.И. Кванты жизнедеятельности / Под ред. К.В. Судакова. М. Моск. мед. академия. 1993. 260 с.  
[Sudakov K.V., Vagin Yu.E., Andrianov V.V., Zilov V.G., Kiselev I.I. Quanta of life activity / Ed. by K.V. Sudakov. М. Mosk. med. academy. 1993. 260 p.]
28. Судаков К.В., Агаянц Г.Ц., Вагин Ю.Е., Толпыго С.М., Умрюхин Е.А. Системокванты физиологических процессов / Под ред. К.В. Судакова. М. Международ. гуманитарн. фонд арменоведения. 1997. 152 с.  
[Sudakov K.V., Agayants G.Ts., Vagin Yu.E., Tolpygo S.M., Umryukhin E.A. System-quanta of physiological processes / Ed. by K.V. Sudakov. М. Intern. Hum. Fund of arm. Study. 1997. 152 p.]
29. Вагин Ю.Е. Физиология — теоретическая основа медицины // Сеченовский вестник. 2013; 4(14): 18–24.  
[Vagin Yu.E. Physiology as the theoretical basis of medicine // Sechenovsky vestnik. 2013; 4(14): 18–24.]
30. Вагин Ю.Е. Взаимосвязь длительности смежных дыхательных циклов // Физиология человека. 1995; 21(2): 168–170.  
[Vagin Yu.E. The correlation between length of adjacent breaths // Fiziologiya cheloveka. 1995; 21(2): 168–170.]
31. Чернышев М.К. Резонансно-поисковые вычислительные методы анализа скрытых колебательных процессов в живых системах // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М. «Наука». 1976. С. 11–34.  
[Chernyshev M.K. Resonant search computational methods for analyzing the hidden oscillatory processes in living systems // Theoretical and applied aspects of the analysis of temporal organization of biological systems. М. «Наука». 1976. Р. 11–34.]
32. Вагин Ю.Е. Ритм дыхания как один из показателей напряженности мотивационно — эмоциональных реакций кроликов // Высшая нервная деятельность. 1982; 32(5): 875–878.  
[Vagin Yu.E. Respiratory rate as an indicator of intensity of motivation — emotional reactions of rabbits // Vysshaya nervnaya deyatel'nost'. 1982; 32(5): 875–878.]
33. Вагин Ю.Е., Вагина Л.В., Бацуро С.Г. Оценка эффективности лечения пояснично-крестцового болевого синдрома по степени неравномерности ритма дыхания при наклоне туловища // Невропатология и психиатрия. 1986. Т. 86. В. 8. С. 1155–1158.  
[Vagin Yu.E., Vagina L.V., Batsyuro S.G. Evaluation of the effectiveness of treatment of lumbosacral pain for the degree of unevenness in the rate of breathing torso // Nevropatologiya i psikiatriya. 1986; 86(8): 1155–1158.]
34. Вагин Ю.Е., Шурыгина А.П., Бацуро С.Г. Анализ значения неравномерности ритма импульсной активности при действии медиаторов на нейроны виноградной улитки // Высшая нервная деятельность. 1985; 35(2): 322–329.  
[Vagin Yu.E., Shurygina A.P., Batsyura S.G. Analysis of the value of uneven rhythm of pulse activity under the action of mediators on snail neurons // Vysshaya nervnaya deyatel'nost'. 1985; 35(2): 322–329.]
35. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1964; 8(4): 71–78.  
[Montsevichyute-Eringene E.V. Simplified mathematical and statistical methods in medical research // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1964; 8(4): 71–78.]
36. Вагин Ю.Е., Заузолкова И.И. Оpozнание запаха человеком в зависимости от предшествующего опыта // Физиология человека. 1993; 19(3): 167–170.  
[Vagin Yu.E., Zauzolkova I.I. The identification of human odor depending on previous experience // Fiziologiya cheloveka. 1993; 19(3): 167–170.]
37. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации // Вестник аритмологии. 2001; 24: 65–87.  
[Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems: Guidelines // Vestnik aritmologii. 2001; 24: 65–87.]
38. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. 2004. С. 54–64.  
[Baevsky R.M. Analysis of heart rate variability: the history and philosophy, theory and practice // Clinical Informatics and telemedicine. 2004. Р. 54–64.]
39. Вагин Ю.Е. Исследование ритма дыхания при раздражении пульпы зуба у кроликов // Стоматология. 1986; 4: 9–11.

- [Vagin Yu.E. Research of breathing rhythm at the dental pulp irritation in rabbits // *Stomatologiya*. 1986; 4: 9–11.]
40. Кассиль Г.Н. Наука о боли. М. «Наука». 1975. 400 с.  
[Kassil G.N. Science about pain. M. «*Nauka*». 1975. 400 p.]
  41. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М. «Медицина», 2004. 144 с.  
[Kukushkin M.L., Khitrov N.K. General pathology of pain. M. «*Meditsina*». 2004. 144 p.]
  42. Вагин Ю.Е., Вагина Л.В., Бацуро С.Г. Изучение соматовегетативных функций у кроликов при действии электромагнитного поля сверхвысокой частоты на точки акупунктуры // *Научные доклады высшей школы. Биологические науки*. 1985; 10: 50–55.  
[Vagin Yu.E., Vagina L.V., Batsyuro S.G. A study of somatic-vegetative functions in rabbits under the influence of ultra-high frequency of electromagnetic fields on acupuncture points // *Nauchnye doklady vysshey shkoly. Biologicheskie nauki*. 1985; 10: 50–55.]
  43. Вагин Ю.Е., Коплик Е.В., Ведяев Д.Ф. Исследования ритма дыхания у крыс в условиях острого эмоционального стресса // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1984; 5: 524–526.  
[Vagin Yu.E., Koplik E.V., Vedyayev D.F. Studies of respiratory rate in rats with acute emotional stress // *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 1984; 5: 524–526.]
  44. Вагин Ю.Е. Информационное значение частоты и неравномерности ритма дыхания при физическом и эмоциональном напряжении человека // *Высшая нервная деятельность*. 1987; 37(5): 975–978.  
[Vagin Yu.E. Data of frequency and uneven rhythm of breathing during physical and emotional stress of man // *Vysshaya nervnaya deyatel'nost*. 1987; 37(5): 975–978.]
  45. Шерпер Ж. Физиология труда (эргономика). М. «Медицина». 1973. С. 190–191.  
[Sherrer Zh. Physiology of work (ergonomics). M. «*Meditsina*». 1973. P. 190–191.]
  46. Руководство по физиологии труда / Под ред. З.М. Золиной, Н.Ф. Измеровой. М. «Медицина». 1983. 524 с.  
[Guide to the physiology of labor / Ed. by Z.M. Zolina, N.F. Izmerova. M. «*Meditsina*». 1983. 524 p.]
  47. Шестиперов В.А. Новые направления использования сверхвысоких частот в области биологии и медицины // *Электронная промышленность*. 1982; 8(114): 56–63.  
[Shestiperov V.A. New ways of using microwaves in the field of biology and medicine // *Elektronnaya promyshlennost*. 1982; 8(114): 56–63.]
  48. Вагин Ю.Е. Информационное значение частоты и аритмичности дыхания у работниц, занятых сборкой мелких деталей // *Гигиена труда и профессиональных заболеваний*. 1985; 10: 51–52.  
[Vagin Yu.E. Data of arrhythmia frequency of breathing in female workers engaged in assembling of small parts // *Gigiena truda i professionalnykh zabolevaniy*. 1985; 10: 51–52.]
  49. Вагин Ю.Е., Теребенкова И.А. Оценка динамики работоспособности работниц в течении смены по степени неравномерности ритма дыхания и длительности производственной операции // *Актуальные вопросы физиологии труда. Горький*. 1982. Ч. 1. С. 24–25.  
[Vagin Yu.E., Terebenkova I.A. An assessment of the dynamics of health workers during the shift in the degree of unevenness of the rhythm of the breath and length of the production operation // *Topical issues of the physiology of labor. Gorky*. 1982. P. 1. P. 24–25.]
  50. Бадиков В.И. Механизмы динамического взаимодействия положительных и отрицательных эмоций в поведенческих актах. Дисс. д.м.н. М. 1986. 305 с.  
[Badikov V.I. Mechanisms of dynamic interaction of positive and negative emotions in behavioral acts. MD Diss. M. 1986. 305 p.]

УДК 616.132-007.272-089

**Л.О. Бокерия,**  
д.м.н., академик РАН, профессор, директор НЦССХ  
им. А.Н. Бакулева

**Н.А. Чигогидзе,**  
к.м.н., заведующий отделением РХЭФМИЛиАНТ  
НЦССХ им. А.Н. Бакулева

**И.Д. Схиртладзе,**  
научный сотрудник отделения РХЭФМИЛиАНТ  
НЦССХ им. А.Н. Бакулева

**М.В. Мурадян,**  
научный сотрудник отделения РХЭФМИЛиАНТ  
НЦССХ им. А.Н. Бакулева

**Н.Т. Одишария,**  
научный сотрудник отдела экспериментальных  
исследований НЦССХ им. А.Н. Бакулева

**М.М. Тхагапсова,**  
аспирант отделения РХЭФМИЛиАНТ НЦССХ  
им. А.Н. Бакулева

**L.O. Bockeria,**  
MD, academician of RAS, prof., director of the Scientific  
Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev

**N.A. Chigogidze,**  
PhD, head of the department of the Scientific Center for  
Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev

**I.D. Skhirtladze,**  
researcher of the department of the Scientific Center  
for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev

**M.V. Muradyan,**  
researcher of the department of the Scientific Center  
for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev

**N.T. Odishariya,**  
researcher at the Department of experimental research  
of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery  
named after A.N. Bakulev

**M.M. Tkhangapsova,**  
post-graduate of the department of the Scientific Center  
for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОККЛЮЗИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

## RESULTS OF APPLICATION FOR THE TREATMENT OF BIOENGINEERING CONSTRUCTION FOR OCCLUSIVE VASCULAR DISEASES IN ANIMAL EXPERIMENTS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ираклий Давидович Схиртладзе, научный сотрудник  
отделения РХЭФМИЛиАНТ  
Адрес: 119049, г. Москва, Ленинский пр-кт, д. 8, корп. 7  
Телефон: 8 (499) 236-91-87  
E-mail: irakli-skhirtladze@yandex.ru  
Статья поступила в редакцию: 15.04.2015  
Статья принята к печати: 25.04.2015

### CONTACT INFORMATION:

Irakly Davidovich Skhirtladze, researcher of the department of the Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev  
Address: 8/7 Leninsky ave., Moscow, 119049  
Tel.: 8 (499) 236-91-87  
E-mail: irakli-skhirtladze@yandex.ru  
The article received: 15.04.2015  
The article approved for publication: 25.04.2015

**Аннотация.** Цель исследования: изучить результаты применения в эксперименте на животных разработанной нами биоинженерной конструкции для лечения окклюзионных поражений сосудов. Материалы и методы исследования: биоинженерная конструкция представляет собой стент, в ребрах жесткости которого дополнительно предусмотрен, по меньшей мере, один резервуар с фиксированной в нем живой культурой клеток и питательной средой. Конструкция стента защищает живую культуру клеток от механического повреждения и позволяет сохранить данную культуру как до имплантации стента, так и после нее. Имплантация стентов подопытным животным (9 беспородных собак) выполнялась под внутривенным наркозом (тиопентал Na из расчета около 1 мг/кг веса), а также однократно внутриартериально вводили 0.2 мл 1%-го раствора гепарина. В семи экспериментах через 70 дней после проведения операций проводили повторную селективную ангиографию для оценки проходимости стентов, покрытых культивированными фибробла-

стами. Было отмечено хорошее позиционирование стентов без видимой деформации артерий и тромбозов дистального русла, при этом в течение 70 дней ни одна из собак не получала дезагрегационную или иную терапию. В двух экспериментах через 2 года после имплантации биоинженерной конструкции при ротационной ангиографии с 3D-реконструкцией почечные артерии также проходимы, позиционирование стентов адекватное, признаков тромбоза дистального русла не выявлено. Дезагрегационная терапия этим двум животным в течение двух лет также не проводилась. После проведения ангиографии все экспериментальные животные были усыплены и у всех посмертно были забраны участки аорт с почечными артериями и почками. В просветах почечных артерий участки в местах установки стентов были эндотелизированы ровным слоем, на разрезе отчетливо представляется расположение ячеек стента относительно толщины стенки сосуда. Продольный разрез также подтверждает однородность эндотелизации просвета почечной артерии. Наблюдается гладкая блестящая поверхность эндотелия без видимых дефектов или кровоизлияний. *Заключение:* стенты, покрытые культивированными фибробластами, обладают рядом свойств, которые обеспечивают их преимущества перед известными изделиями, а в частности: хорошо фиксируют биоматериал; исходно не тромбогенны; стимулируют быструю и равномерную эндотелизацию стентированного участка сосуда; не приводят к рестенозам, т.к. не провоцируют воспалительных реакций в месте имплантации.

**Annotation.** *Objective:* study of the application in experimental use of bioengineering construction for the treatment of occlusive vascular diseases. *Materials and methods:* bioengineering construction is a stent, in which the stiffeners further provided with at least one fixed reservoir therein living culture cells and culture medium. Bioengineering structure is a stent, in which the stiffeners further provided with at least one fixed reservoir therein living culture cells and culture medium. A stent implantation in experimental animals (9 mongrel dogs) was performed under intravenous anesthesia. In seven experiments, 70 days after the operation was carried out repeated selective angiography to assess the patency of stents coated with cultured fibroblasts. In two experiments 2 years after implantation bioengineering construction with rotary aortography with 3D-reconstruction of the renal arteries is also passable, adequate positioning of the stent, evidence of thrombosis of the distal bed is not revealed. Disaggregation treatment in these two animals for two years and was not performed. All experimental animals underwent angiography and were euthanized. The aortal parts with the renal arteries and kidneys were got after autopsy. The stented parts of renal arteries were endothelialized even layer. On a section, we could clearly see location of the stent cells relative to the vessel wall thickness. *Conclusion:* Stents coated with cultured fibroblasts, have several properties that provide them advantages over the known products, and in particular: good fix biomaterial; initially not thrombogenic; stimulate rapid and uniform endothelialization of the stented portion of the vessel; do not lead to restenosis, as do not provoke inflammatory reactions at the implantation site.

**Ключевые слова.** Каркас, стент, биополимерное покрытие, культивированные фибробласты.

**Keywords.** Frame, stent, biopolymer coating, cultured fibroblasts.

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности населения экономически развитых стран продолжают лидировать болезни системы кровообращения, в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС). В нашей стране на долю болезней системы кровообращения среди всех случаев смертности составляет 57,1% (835,5 случаев на 100 000 населения), на долю ИБС при этом приходится 28,9% (422,4 случая на 100 000 населения) [1].

Несмотря на широкое внедрение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), клиническое применение технологии до настоящего времени опережает понимание механизмов действия баллонной дилатации и стентирования просвета сосуда [2]. При этом основным недостатком как транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП), так и стентирования является процесс рестенозирования.

Рестеноз представляет собой многокомпонентный механизм, сочетающий стимуляцию факторов роста, пролиферацию с миграцией к интиме гладкомышечных клеток и чрезмерной продукцией внеклеточного матрикса, пристеночное тромбообразование и эластическое ремоделирование сосудистой стенки [3-5].

Многогранность и сложность процесса рестенозирования стимулирует развитие индустрии изготовления стентов, способных уменьшить частоту осложнений после ЧКВ, особенно при окклюзирующих поражениях сосудов, которые выявляются у 20-30% больных ИБС и относятся к наиболее сложным формам поражения коронарного русла [6-11]. Это обуславливает поиск новых технологий для улучшения отдаленных клинических результатов после эндоваскулярного лечения.

Тенденция развития эндоваскулярного лечения ИБС многогранна. На сегодняшний день уже существуют стенты третьего поколения с биодеградируемым полимером на основе молочной кислоты. Проведенные рандомизированные исследования с 9-ти месячным отдаленным периодом продемонстрировали. Таким образом, создание стентов, несущих на себе антипролиферативные вещества, способные замедлить или остановить воспаление и рост неоинтимы позволит достигнуть оптимальных результатов реваскуляризации миокарда. Целью нашего исследования стало изучение результатов применения в эксперименте на животных разработанной нами биоинженерной конструкции для лечения окклюзионных поражений сосудов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанная биоинженерная конструкция содержит каркас и фиксированную к нему живую культуру клеток. При этом каркас биоинженерной конструкции может быть выполнен либо из металла, либо из полимерного материала. В одном из наиболее предпочтительных вариантов изобретения, каркас биоинженерной конструкции может быть выполнен в виде стента, в ребрах жесткости которого предусмотрены лунки с фиксированной культурой клеток. В соответствии с изобретением, живая культура клеток может быть фиксирована к каркасу при помощи биополимерного покрытия, которое выбрано, без ограничения перечисленным, из коллагенового, полилизинового или фибринового покрытия. Вышеупомянутая живая культура клеток предпочтительно включает аутогенные или аллогенные клетки, которые могут представлять собой фибробласты или мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

При изготовлении биоинженерной конструкции можно выделить такие этапы, как [14]:

- выделение первичной культуры фибробластов из ткани донора и накопление биомассы клеточного материала;
- покрытие стента раствором коллагена и культивированными фибробластами кожи человека;
- инкубация стента, покрытого культивированными фибробластами, в среде культивирования;

Нанесение культуры клеток на биополимерное покрытие в предпочтительных вариантах изготовления изобретения осуществляется посредством инкубации каркаса с биополимерным покрытием в среде культивирования с культурой клеток.

Биоинженерная конструкция в контексте изобретения представляет собой конструкцию, выполненную из металла или полимерного материала, несущая не только опорную функцию, но и функцию доставки и жизненного обеспечения живой

культуры клеток, трансплантируемых, например, в сосуды.

В частности, биоинженерная конструкция, представляет собой стент, в ребрах жесткости которого дополнительно предусмотрен, по меньшей мере, один резервуар с фиксированной в нем живой культурой клеток и питательной средой (рис. 1). Конструкция стента защищает живую культуру клеток от механического повреждения и позволяет сохранить данную культуру как до имплантации стента, так и после нее.

Имплантация стентов (рис. 2) подопытным животным (9 беспородных собак) выполнялась под внутривенным наркозом (тиопентал Na из расчета около 1 мг/кг веса), а также однократно внутриартериально вводили 0.2 мл 1%-го раствора гепарина.

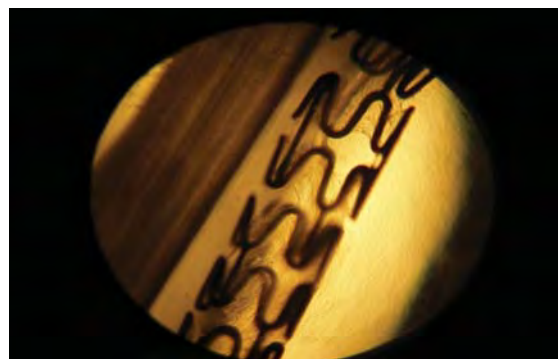


Рис. 2. Вид стента, покрытого культивированными фибробластами. Микрофотография. Ув. об. 5, ок. 10

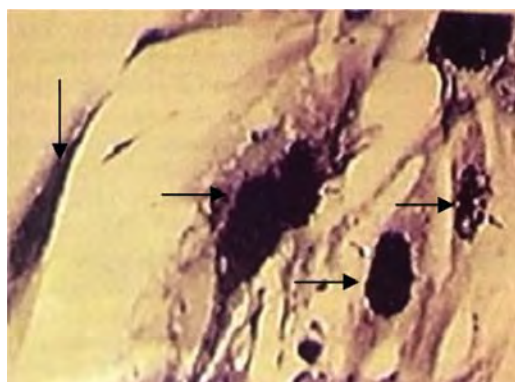
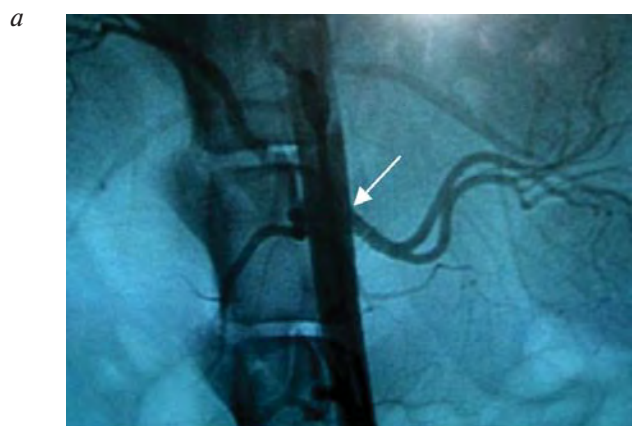


Рис. 1. Культура фибробластов (указаны стрелками) на 3-и сутки культивирования. Микрофотография. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. об. 100, ок. 10

Фиксацию стента, покрытого культивированными фибробластами, производили в стерильной рентген-операционной путем обжатия его на коронарном баллонном катетере размером 3,5\*15 мм, в соответствии с данными селективной ангиографии почечной артерии экспериментального животного. Измерению подвергали проксимальные участки почечной артерии как слева, так и справа. Под рентгеноскопическим контролем по методике Сельдингера через бедренную артерию справа устанавливали артериальный интродьюсер (5F), через который проводили проводниковый катетер к устью правой почечной артерии, далее вводили коронарный проводник 0,014" в почечную артерию и через гемостатический клапан по проводнику проводили фиксированный на баллоне стент, покрытый культивированными фибробластами. Стент выводили за пределы просвета проводникового катетера и раскрывали на максимальном давлении в баллонном катетере 8 атм. в проксимальных сегментах почечных артерий. Баллонный катетер удаляли и производили ангиографический контроль проходимости артерии. Таким образом, были установлены стенты в шести экспериментах в правые почечные артерии, а в трех — в левую и правую почечные артерии (рис. 3а).



**Рис. 3. Аортография (передне-задняя проекция):**  
Положение имплантированных стентов в почечных артериях:  
а) непосредственно после имплантации;  
б) через 70 дней после имплантации

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

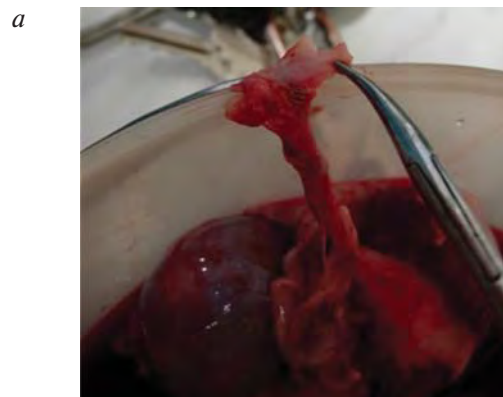
В семи экспериментах через 70 дней после проведения операций проводили повторную селективную ангиографию для оценки проходимости стентов, покрытых культивированными фибро-



**Рис. 4. Ротационная аортография с 3D-реконструкцией:** правая и левая почечные артерии проходимы, позиционирование стентов адекватное, без признаков тромбоза дистального русла

бластами (рис. 3б). Было отмечено хорошее позиционирование стентов без видимой деформации артерий и тромбозов дистального русла, при этом в течение 70 дней ни одна из собак не получала дезагрегационную или иную терапию. Артериальное давление до стентирования составляло в среднем 110/90 мм рт. ст., через 70 дней 110/80 мм рт. ст. В двух экспериментах через 2 года после имплантации биоинженерной конструкции при ротационной аортографии с 3D-реконструкцией почечные артерии также проходимы, позиционирование стентов адекватное, признаков тромбоза дистального русла не выявлено (рис. 4). Дезагрегационная терапия этим двум животным в течение двух лет также не проводилась.

После проведения ангиографии все экспериментальные животные были усыплены и у всех по смертно были забраны участки аорт с почечными артериями и почками (рис. 5а). В просветах почечных артерий участки в местах установки стентов были эндотелизированы ровным слоем (рис. 5б), на разрезе отчетливо представляется расположение ячеек стента относительно толщины стенки сосуда. Продольный разрез также подтверждает однородность эндотелизации просвета почечной артерии. Наблюдается гладкая блестящая поверхность эндотелия без видимых дефектов или кровоизлияний.



**Рис. 5. Фрагмент аорты с почечными артериями, макропрепарат:**  
а) участок аорты с почечными артериями и почками;  
б) просвет почечной артерии в месте установки стента

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсолютное большинство исследователей в мире считают проблему рестеноза самой актуальной в эндоваскулярном лечении ИБС [15].

Широкое применение стентов показало, что их постоянное присутствие в сосуде является источником тромбоза, хронического воспаления и пролиферации неинтимы, приводящие к рестенозу. Постоянно присутствующий в сосуде стент ослабляет геометрию сосуда, а полимер, используемый в качестве основы для локальной доставки лекарств, может вызывать раздражение сосуда, эндотелиальную дисфункцию, гиперреактивность сосуда и хроническое воспаление в месте имплантации [16].

Основной целью при разработке описанной нами биоинженерной конструкции было создание эффективного средства для лечения больных, страдающих окклюзионными заболеваниями сосудов.

Основной задачей изобретения является устранение побочных эффектов при стентировании сосудов, сокращение сроков лечения ишемической болезни сердца и сосудов, а также уменьшение смертности от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Проведенные нами эксперименты показали, что стенты, покрытые культивированными фибробластами, обладают рядом свойств, которые обеспечивают их преимущества перед известными изделиями, а в частности: хорошо фиксируют биоматериал; исходно не тромбогенны; стимулируют быструю и равномерную эндотелизацию стентированного участка сосуда; не приводят к рестенозам, т.к. не провоцируют воспалительных реакций в месте имплантации.

Таким образом, у разработанной нами биоинженерной конструкции имеются важные преимущества, которые делают стенты, покрытые культивированными фибробластами, перспективными для дальнейших испытаний и внедрения в клиническую практику.

Следует отметить, что описанные здесь примеры и варианты изобретения являются иллюстративными и не предназначены для ограничения данного изобретения. В пределах настоящего изобретения специалисты различных областей будут иметь возможность вносить изменения и модификации, которые, тем не менее, будут соответствовать сущности изобретения и подпадать под его объем с учетом технических особенностей изготовления.

Кроме того, возможности использования биоинженерной конструкции в перспективе довольно широки: устранение стриктур пищевода, мочеточников, маточных труб, протоков поджелудочных желез, уменьшение угрозы кровотечения при син-

дроме портальной гипертензии, предотвращение неравномерности строения неинтимы в послеоперационном периоде, а особенно — предотвращение зарастания дистальных анастомозов и неравномерного покрытия неинтимой длинных сосудистых протезов.

## Список литературы

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2008. М. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2009.  
[Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular Surgery — 2008. М. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. 2009.]
2. Бабунашвили А.М., Иванов В.А. Применение коронарного стентирования в зависимости от клинической картины ИБС и типа атеросклеротического поражения коронарного русла. М. 2000.  
[Babunashvili A.M., Ivanov V.A. Application of coronary stenting in the clinical picture of an atherosclerotic coronary heart disease and type of coronary lesion. М. 2000.]
3. Haundenschild C.C. Pathobiology of restenosis after angioplasty // *Am. J. Med.* 1993; 94: 40-44.
4. Holmes D., Fitzgerald P., Goldberg S. et al. The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial // *Am. Heart J.* 2000; 139: 23-31.
5. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study // *Circulation.* 1996; 94: 35-43.
6. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. М. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2007.  
[Bockeria L.A., Alekhan B.G. Guidelines for endovascular surgery of the heart and blood vessels. М. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. 2007.]
7. Осиев А.Г. Факторы риска и предикторы успеха чрескожных коронарных вмешательств у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2004; 4: 4-8.  
[Osiev A.G. Risk factors and predictors of success of percutaneous coronary intervention in patients with chronic coronary artery occlusion // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2004; 4: 4-8.]
8. Di Mario C., Werner G.S., Sianos G. et al. European perspective in recanalisation of chronic total occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club // *Eurointerv.* 2007; 3: 30-43.
9. Grantham J.A., Marso S.P., Spertus J. et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(6): 479-486.
10. Prasad A., Rihal C.S., Lennon R.J. et al. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: 25 years experience from the Mayo Clinic // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(15): 1611-1618.

11. Stone G.W., Kandzari D.E., Mehran R. et al. Percutaneous Recanalisation of Chronically Occluded Coronary Arteries: A Consensus Document: Part I // *Circulation*. 2005; 112: 2364-2372.
12. Chevalier B. et al. Randomized controlled trial between biolimus-eluted Nobori and paclitaxel-eluted Taxus coronary stents // *Eurointervention*. 2007; 2: 426-434.
13. Waksman R. Biodegradable Stents: They do their job and disappear // *J. Invasive. Cardiol*. 2006; 18 (2): 70-74.
14. Схиртладзе И.Д., Мурадян М.В., Тхагапсова М.М., Чигогидзе Н.А. Экспериментальное обоснование применения биоинженерной конструкции для лечения окклюзионных поражений сосудов // *Клиническая физиология кровообращения*. 2014; 2: 48-53.
15. Beatt K., Serruys P., Rensing B. Restenosis after coronary angioplasty: New standarts of clinical studies // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1990; 15(2): 491-498.
16. Virmani R., Farb A., Guagliumi G., Kolodgie F. Drug-eluting stents: Caution and concerns for long-term outcome // *Coron. Artery Dis*. 2004; 15: 313-318.
- [Skhirtladze I.D., Muradyan M.V., Tkhaapsova M.M., Chigogidze N.A. Experimental justification of the use of bioengineering construction for occlusive vascular diseases treatment // *Klinicheskaya fisiologiya krovoobrashcheniya*. 2014; 2: 48-53.]

УДК 311:616.314-001.4:616.314.2

**К.И. Солодкая,**  
студентка 5-го курса стоматологического  
факультета Московского государственного  
медико-стоматологического университета  
имени А.И. Евдокимова

**А.П. Чегодаева,**  
студентка 5-го курса стоматологического  
факультета Московского государственного  
медико-стоматологического университета  
имени А.И. Евдокимова

**K.I. Solodkaya,**  
5-year student of the faculty of dentistry of the Moscow  
State Medical and Dental University named after  
A.I. Evdokimov

**A.P. Chegodaeva,**  
5-year student of the faculty of dentistry of the Moscow  
State Medical and Dental University named after  
A.I. Evdokimov

## ЧАСТОТА СОЧЕТАНИЯ ПОВЫШЕННОГО СТИРАНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ С АНОМАЛИЯМИ ОККЛЮЗИИ

## THE FREQUENCY OF COMBINATION OF PATHOLOGICAL TOOTH ATTRITION AND MALOCCLUSION

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Ксения Игоревна Солодкая,** студентка 5-го курса  
стоматологического факультета  
**Адрес:** 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1  
**Телефон:** 8 (495) 609-67-00  
**E-mail:** msmsu@msmsu.ru  
**Статья поступила в редакцию:** 15.05.2015  
**Статья принята к печати:** 10.06.2015

### CONTACT INFORMATION:

**Kseniya Igorevna Solodkaya,** 5-year student of the faculty  
of dentistry  
**Address:** 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473  
**Tel.:** 8 (495) 609-67-00  
**E-mail:** msmsu@msmsu.ru  
**The article received:** 15.05.2015  
**The article approved for publication:** 10.06.2015

**Аннотация.** Целью работы было определить частоту встречаемости повышенного стирания твердых тканей зубов у пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью. В ходе исследования были проанализированы клинические данные (внутриротовые фотографии и диагностические модели челюстей) 1010 пациентов в возрасте от 8 лет до 55 лет, обратившихся на кафедру ортодонтии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова в период с января 2002 г. по декабрь 2013 г. В результате было выявлено, что 22% пациентов от общего числа обследованных страдает повышенным стиранием твердых тканей зубов. Все выявленные случаи были разделены на группы в соответствии с классификацией аномалий зубов и челюстей МГМСУ (1990 г.). Таким образом, чаще всего повышенное стирание наблюдалось у пациентов с дистальной окклюзией в сочетании с глубокой резцовой окклюзией. В большинстве случаев страдали передние зубы. Результаты исследования показали, что в этиологии процесса повышенного стирания твердых тканей зубов важную роль играют аномалии окклюзии.

**Annotation.** Aim of the research was to distinguish a frequency of cases of pathological tooth attrition between the patients having different malocclusions and asking for orthodontic treatment. There was an analysis of 1010 clinical cases of patients from 8 to 55 years old, who've been receiving treatment at the orthodontic department of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov in a period of time from January 2002 to December 2013. Intra-oral images and diagnostic teeth models were analyzed during the investigation. Therefore, during the research it was discovered that 22% of all patients that were examined had pathological tooth wear. All of the cases were divided in groups according to MSUMD Classification (1990). To sum up, as a result of calculation there might be a conclusion that more frequently tooth attrition was registered in the cases of the distal occlusion (Class II) combined with a deep-bite. Mostly front teeth were suffering. Research also makes it clear that malocclusion plays an important role in the development of pathological tooth attrition.

**Ключевые слова.** Статистическое исследование, повышенное стирание, аномалии окклюзии, аномалии зубных рядов, этиология повышенного стирания.

**Keywords.** Statistical examination, pathological tooth attrition, malocclusions, abnormalities of dentition, aetiology of pathological tooth attrition.

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенное стирание зубов — это полиэтиологический процесс, развивающийся в течение короткого времени и сопровождающийся рядом морфологических, эстетических и функциональных нарушений [1]. Этот процесс характеризуется чрезмерной убылью твердых тканей всех или только отдельных зубов [2]. В последние годы интерес к исследованию данной патологии возрос, однако многие вопросы этиологии, патогенеза и лечения остаются недостаточно изученными и спорными. Отмечено, что данная патология нередко появляется у молодых пациентов [3], а не только у людей среднего и пожилого возраста.

**Актуальность исследования.** Сочетание патологии окклюзии и повышенного стирания зубов осложняет работу ортодонта и вызывает необходимость в междисциплинарном подходе к лечению [4]. Восстановление утраченных твердых тканей без ортодонтического лечения может привести к рецидиву аномалии в более тяжелом варианте течения (например, разрушение реставраций и ортопедических конструкций [5]) или к различным функциональным расстройствам, таким как дисфункция височно-нижнечелюстного сустава [6], болевые синдромы, общесоматические осложнения [7]. Ортодонтическое лечение, не дополненное восстановлением морфологической и функциональной целостности системы, также приведет к рецидиву аномалии и не оправдает ожиданий пациента [5].

Ученые выделяют несколько факторов, способствующих развитию повышенного стирания твердых тканей зубов [2]:

- аномалии окклюзии;

- бруксизм;

- повышенная нагрузка на зубы (вследствие частичного отсутствия зубов, неправильной конструкции зубных протезов и т. д.);

- аномалии строения твердых тканей зубов (флюороз, гипоплазия, синдром Стейнтон-Капдепона);

- эндокринные нарушения (гипофункция гипофиза передней доли, нарушения функции щитовидной, паращитовидных желез);

- профессиональные вредные воздействия (у лиц, работающих на производстве кислот или на предприятиях, где в воздухе имеются в избытке механические частицы [8]);

- вредные привычки [9].

**Целью исследования** было определение частоты встречаемости повышенного стирания твердых тканей зубов у пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью, выявление аномалий окклюзии и зубного ряда, сочетающихся наиболее часто с повышенным стиранием твердых тканей зубов, и анализ частоты повышенного стирания твердых тканей зубов с учетом их групповой принадлежности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены клинические данные 1010 пациентов в возрасте от 8 до 55 лет, которые обратились за ортодонтической помощью на кафедру ортодонтии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова в период с января 2002 г. по декабрь 2013 г. Анализ был проведен по внутриротовым фотографиям и диагностическим моделям челюстей.

Таблица 1.

Распределение пациентов с учетом аномалий окклюзии и скученности зубов (количество пациентов)

|                                                                   |                                                  | Аномалии в сагиттальном направлении |                 |                     |                 |                     |                 | Пациенты с повышенным стиранием |     |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|-----|
|                                                                   |                                                  | Правильное смыкание боковых зубов   |                 | Мезиальная окклюзия |                 | Дистальная окклюзия |                 |                                 |     |
|                                                                   |                                                  | Без скученности                     | Со скученностью | Без скученности     | Со скученностью | Со скученностью     | Без скученности |                                 |     |
| Отсутствие аномалий в вертикальном и трансверзальном направлениях |                                                  | 17                                  | 26              | -                   | 7               | 25                  | 15              | 90                              |     |
| Аномалии в вертикальном направлении                               | Прямая резцовая окклюзия                         | -                                   | 1               | 4                   | 10              | 1                   | 1               | 17                              | 122 |
|                                                                   | Глубокая резцовая окклюзия                       | 11                                  | 11              | 4                   | -               | 18                  | 25              | 69                              |     |
|                                                                   | Вертикальная резцовая дизокк-люзия               | 1                                   | 1               | 2                   | 3               | 5                   | 3               | 15                              |     |
|                                                                   | Глубокая резцовая дизокк-люзия                   | 1                                   | -               | 1                   | -               | 11                  | 8               | 21                              |     |
| Аномалии в трансверзальном направлении                            | Палатино-окклюзия                                | -                                   | 2               | -                   | 1               | 1                   | -               | 4                               |     |
|                                                                   | Глубокая резцовая окклюзия + вестибу-ло-окклюзия | -                                   | -               | -                   | -               | -                   | 1               | 1                               |     |
| Пациенты с выявленным стиранием зубов (количество, %)             |                                                  | 30 (42%)                            | 42 (58%)        | 11 (33%)            | 22 (67%)        | 62 (54%)            | 53 (46%)        |                                 |     |
|                                                                   |                                                  | 72 (33%)                            |                 | 33 (15%)            |                 | 115 (52%)           |                 |                                 |     |
|                                                                   |                                                  | 220 (22%)                           |                 |                     |                 |                     |                 |                                 |     |
| Всего:                                                            |                                                  | 1010 (100%)                         |                 |                     |                 |                     |                 |                                 |     |

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было выявлено, что в 220 случаях из 1010 пациенты страдают повышенным стиранием твердых тканей зубов. Определено, что из 220 обследованных со стиранием твердых тканей зубов 70 (32%) пациентов были в возрасте от 19 до 25 лет, среди ко-

торых 69% составили женщины. Было произведено распределение пациентов на группы с учетом аномалий окклюзии и скученности зубов. Результаты представлены в табл. 1.

Для иллюстрации были отобраны клинические случаи (рис. 1, 2).



Рис. 1. Пациент Е., 42 года. (А – дистальная окклюзия, глубокая резцовая окклюзия, Б – повышенное стирание)



Рис. 2. Пациент Л., 28 лет. (А – мезиальная окклюзия, прямая резцовая окклюзия, трансверсальная резцовая окклюзия, Б, В – повышенное стирание)

В каждой группе аномалии окклюзии были выделены случаи, когда у пациентов имела место скученность зубов (рис. 3).

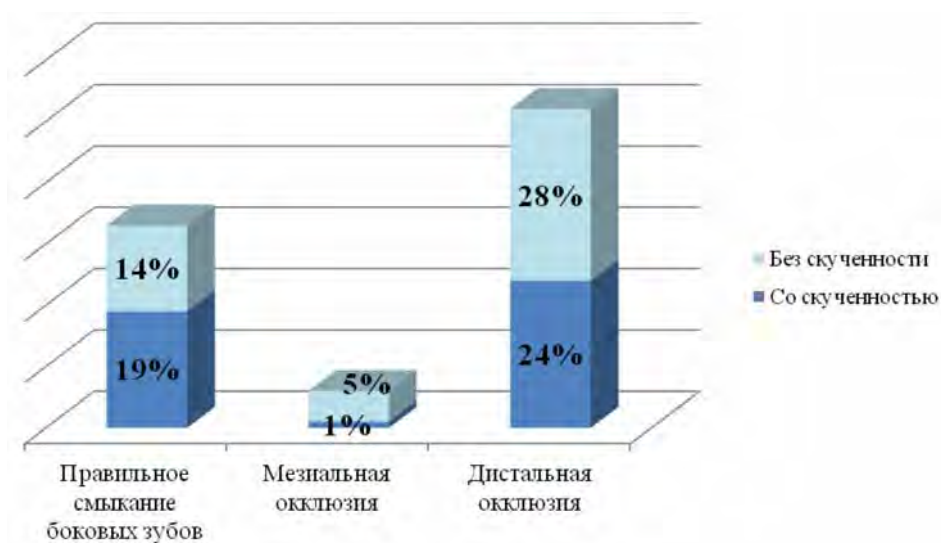


Рис. 3. Распределение пациентов с учетом аномалий окклюзии и скученности зубов (% от общего количества обследованных пациентов со стиранием твердых тканей зубов)

Также был выполнен сравнительный анализ состояния твердых тканей отдельных групп зубов. Данные анализа представлены на рис. 4.



Рис. 4. Процентное соотношение повышенного стирания твердых тканей зубов с учетом их групповой принадлежности

## ВЫВОДЫ

По результатам анализа данных, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод о том, что чаще всего стирание твердых тканей зубов наблюдалось у пациентов с дистальной окклюзией в сочетании с глубокой резцовой окклюзией. В большинстве случаев страдала передняя группа зубов. Результаты исследования также показывают, что в этиологии процесса повышенного стирания твердых тканей зубов аномалии окклюзии играют определенную роль.

## Список литературы

1. Лебеденко И.Ю., Каливрадзьян Э.С. Ортопедическая стоматология. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2011. 640 с. [Lebedenko I.Yu., Kalivradzhiyan E.S. Prosthodontics. M. «GEOTAR-Media». 2011. 640 p.]
2. Копейкин В.Н., Пономарева В.А., Миргазизов М.З. и др. Ортопедическая стоматология. М. «Медицина». 1988. 152 с. [Kopejkin V.N., Ponomareva V.A., Mirgazizov M.Z. et al. Prosthodontics. M. «Meditsina». 1988. 152 p.]
3. Ховат А.П., Капп Н.Д., Барретт Н.В.Д. Окклюзия и патология окклюзии. М. «Азбука». 2005. 233 с. [Howat A.P., Kapp N.D., Barrett N.V.D. Occlusion and pathology of occlusion. M. «Azбука». 2005. 233 p.]
4. Клинберг И., Джагер Р. Окклюзия и клиническая практика. М. «МЕДпресс-информ». 2008. 200 с. [Klinberg I., Jager R. Occlusion and Clinical Practice. M. «MEDpress-inform». 2008. 200 p.]
5. Равиндра Н. Биомеханика и эстетика в клинической ортодонтии. М. «МЕДпресс-информ». 2009. 388 с. [Ravindra N. Biomechanics and aesthetics in clinical orthodontics. M. «MEDpress-inform». 2009. 388 p.]
6. Славичек Р. Жевательный орган. Функции и дисфункции. 2008: 297-300. [Slaviček R. Chewing organ. Functions and dysfunctions. 2008: 297-300.]
7. Манфредини Д. Височно-нижнечелюстные расстройства. Современные концепции диагностики и лечения. М. «Азбука». 2013. 500 с. [Manfredini D. Temporomandibular disorders. Modern concepts of diagnosis and treatment. M. «Azбука». 2013. 500 p.]
8. Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н., Орехова Л.Ю. Терапевтическая стоматология. М. «Медицина». 2002. 640 с. [Maksimovsky Yu.M., Maksimovskaya L.N., Orekhova L.Yu. Therapeutic dentistry. M. «Meditsina». 2002. 640 p.]
9. Грошиков М.И. Некариозные поражения тканей зуба. М. «Медицина». 1985. 176 с. [Groshikov M.I. Non-carious lesions of dental tissues. M. «Meditsina». 1985. 176 p.]

УДК 613.955:612.825

**В.Р. Кучма,**

д.м.н., чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой гигиены детей и подростков Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**М.И. Степанова,**

д.м.н., профессор кафедры гигиены педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**З.И. Сазанюк,**

к.м.н., ведущий научный сотрудник  
ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

**И.П. Лашнева,**

к.м.н., старший научный сотрудник  
ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

**Т.В. Шумкова,**

к.м.н., старший научный сотрудник  
ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

**А.Ю. Макарова,**

к.м.н., доцент кафедры гигиены детей и подростков Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**V.R. Kuchma,**

MD, corresp. member of RAS, head of the chair of hygiene of children and adolescents of the I.M. Sechenov First MSMU

**M.I. Stepanova,**

MD, prof. of the chair of hygiene of the Faculty of Pediatrics of the I.M. Sechenov First MSMU

**Z.I. Sazanyuk,**

PhD, leading researcher of the FSBSO «Scientific Center of Children's Health»

**I.P. Lashneva,**

PhD, senior researcher of the FSBSO «Scientific Center of Children's Health»

**T.V. Shumkova,**

PhD, senior researcher of the FSBSO «Scientific Center of Children's Health»

**A.Yu. Makarova,**

PhD, associate prof. of the chair of hygiene of children and adolescents of the I.M. Sechenov First MSMU

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОГО УЧЕБНОГО ПЛАНА В СТАРШЕЙ ШКОЛЕ

## HYGIENIC ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF TRAINING PLAN IN HIGH SCHOOL

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Владислав Ремирович Кучма, заведующий кафедрой гигиены детей и подростков

Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казённый пер., д. 5, стр. 5а

Телефон: 8 (495) 917-48-31

E-mail: kuchmavr@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 27.03.2015

Статья принята к печати: 14.04.2015

### CONTACT INFORMATION:

Vladislav Remirovich Kuchma, head of the chair of hygiene of children and adolescents

Address: 5a Maly Kazenny lane, Moscow, 105064

Tel.: 8 (495) 917-48-31

E-mail: kuchmavr@gmail.com

The article received: 27.03.2015

The article approved for publication: 14.04.2015

**Аннотация.** Проведена физиолого-гигиеническая оценка влияния эффективного учебного плана на функциональное состояние учащихся старших классов. Целью исследования было изучить влияние режима обучения в общеобразовательной школе по 5-дневной учебной неделе на функциональное состояние учащихся 10-11 классов. Использован комплекс современных физиолого-гигиенических, клинических и статистических методов, позволяющий оценить умственную работоспособность, эмоциональное состояние, развитие утомления и невротизации учащихся 10-11 классов. Анализ показателей, характеризующих функциональное состояние организма учащихся 10-х и 11-х классов в динамике учебного дня и недели, показал снижение функциональных возможностей школьников к окончанию занятий и их восстановление к утру следующего дня. В динамике учебного дня отмечались дискомфортные эмоциональные состояния, отражающие тревожность школьников, они в 1,4 чаще встречались у подростков 11-х классов, по сравнению с десятиклассниками. В динамике учебной недели отмечалась кумуляция утомления у старшеклассников, но в большей степени эти негативные изменения выражены у подростков 11-х классов. У 39% 10-классников и 46% учащихся 11-х классов выявлены неблагоприятные реакции артериального давления в ответ на недельную учебную нагрузку. У более половины обследованных подростков определен повышенный и высокий уровень невротизации, особенно высокие значения отмечаются в 11-х классах. Процесс обучения в условиях эффективного учебного плана в старшей школе сопровождается напряжением функционального состояния организма подростков.

**Annotation.** Held the physiological-hygienic evaluation of the impact of effective educational plan for the functional status of senior high school students. The aim of the research was to study the effect of the mode in general education schools on 5-day training week on the functional State of the students 10-11 classes. Used modern physiological-hygienic, clinical and statistical methods to assess mental health, emotional state, development of fatigue and neuroticism students 10-11 classes. Analysis of indicators characterizing the functional status of the body of pupils 10-and 11-grade in the dynamics of the school day and week, showed reduced functionality by the end of the course students and their restoration to the morning of the following day. In the dynamics of the school days were uncomfortable emotional States, reflecting the anxiety of schoolchildren, they often met 1.4 in adolescents 11 grades, compared to 10 grades. In the dynamics of the school week was granted the high fatigue, but increasingly these negative changes expressed in adolescents 11-th classes. 39% have 10-46 per cent of students and grade 10 11 grades identified adverse reactions in blood pressure in response to week-long academic load. More than half of the surveyed teens had increased and a high level of neuroticism, especially high values are observed in 11 classes. The learning process in terms of effective curriculum in senior high school accompanied by tension of the functional State of the body of adolescents.

**Ключевые слова.** Функциональное состояние организма, образовательная нагрузка, умственная работоспособность, утомление, невротизация, старшеклассники, эффективный учебный план.

**Keywords.** The functional state of the organism, the educational work, mental health, fatigue, development of fatigue and neuroticism students, high school students, an effective curriculum.

Гигиенические исследования последних лет убедительно показывают, что, несмотря на все попытки нормализовать объем образовательных нагрузок школьников, реального их снижения не происходит. Обучение в школе нередко приводит к перегрузкам детей, превращая учебную деятельность в значимый фактор риска для их здоровья [1, 2, 3]. Между тем, результаты научных исследований, выполненных по гигиенической оценке и экспертизе различных педагогических способов, методов и технологий (использование равномерного чередования учебы и каникул, обучение в условиях школ полного дня, обучение в условиях активной сенсорно-развивающей среды, модульный принцип обучения и др.), свидетельствуют о больших потенциальных возможностях организации обучения и влияния образовательных нагрузок на здоровье детей и оптимизации функционального состояния в процессе школьного обучения [4, 5, 6].

*Актуальность исследования.* Поскольку количество вариантов инновационных форм организации обучения в школе постоянно растет, возникает вопрос гигиенической экспертизы: своевременной их оценки и корректировки с целью обеспечения здоровьесбережения детей. Гигиеническая экспертиза позволяет дать не только объективную оценку степени адекватности новых форм обучения функциональным возможностям учащихся, но и оценить их здоровьесберегающий потенциал [7, 8]. Результаты ее могут служить педагогам надежным ориентиром как в выборе наиболее эффективных для сохранения и укрепления здоровья учащихся моделей организации учебного процесса в школе, так и в создании наиболее востребованных и перспективных новых форм обучения. В этой связи весьма актуальным представляется поиск путей оптимизации организации учебного процесса, эффективно снижающих утомительное влияние большой образовательной нагрузки и уменьшающих риск нарушения здоровья школьников.

*Обоснование организации исследования.* При гигиенической экспертизе экспериментального режима обучения школ с углубленным изучением иностранного языка, где был осуществлен переход на обучение по 5-дневной учебной неделе при сохранении недельного объема образовательной нагрузки 6-дневной недели, установлено, что режим 5-дневной недели не сопровождался ухудшением функционального состояния организма (ФСО) школьников и не увеличивал степени утомительности школьных уроков [9]. Изучение показателей ФСО учащихся в динамике последующих 2-х лет обучения также не выявило ухудшения их умственной работоспособности, а также психосоматического и эмоционального состояния. Таким образом, переход на пятидневную учебную неделю с сохранением повышенного объема образовательной нагрузки в сочетании с мероприятиями по снижению ее утомительного влияния, не сопровождался существенным увеличением неблагоприятных реакций со стороны функционального состояния организма учащихся 5-9-х классов по сравнению с их показателями при обучении по 6-ти дневной учебной неделе.

Таким образом, изучение опыта реализации повышенной образовательной нагрузки в условиях сокращенной учебной недели на фоне оптимизации педагогического процесса не выявило ухудшения изучаемых показателей ФСО и жизнедеятельности учащихся 5-9-х классов по сравнению с аналогичными показателями их сверстников, обучавшихся традиционно [8, 9, 10].

*Цель исследования* состояла в гигиенической оценке эффективного учебного плана в старшей школе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в динамике учебного дня и недели находились 158 учащихся 10-11 классов московской школы.

Реализация эффективного учебного плана предполагает сокращение максимального объема недельной образовательной нагрузки, рассчитанной на обучение по 6-дневной учебной неделе, до показателей нагрузки, соответствующей 5-дневной неделе за счёт интеграции учебного материала естественно-гуманитарного цикла и предоставляет возможность самообразования, выполнения индивидуальной проектной деятельности, посещения курсов по выбору (элективных курсов), внеурочной деятельности.

Все исследования выполнены осенью 2014 г. в условиях естественного гигиенического эксперимента в динамике учебного дня, недели. Для проведения физиолого-гигиенических исследований было получено информированное согласие учащихся.

Развитие утомления учащихся в процессе учебных занятий оценивалось по динамике умственной работоспособности с помощью корректурной пробы [11].

Вегетативное обеспечение учебной деятельности оценивалось по данным регистрации артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Измерения проводились трехкратно до получения двух одинаковых значений.

Диагностика зрительного утомления, возникающего в процессе учебной деятельности школьников, осуществлялась путем определения критической частоты слияния световых мельканий (КЧСМ) на аппарате «Свето-тест». При этом оценивается частота мельканий, при которой световые вспышки не ощущаются. Чем больше значение показателя, тем выше критическая частота слияния световых мельканий, характеризующая функциональную лабильность зрительного анализатора и ЦНС.

Эмоциональный статус детей и подростков в процессе учебных занятий исследовался метод цветотописи [9], в основу которого положена способность детей, соотносить свои эмоции с определенной цветовой гаммой. При оценке результатов учитывалось процентное распределение цветового спектра в коллективе, при этом характеристика эмоционального состояния учащихся строится не только по динамике диаметрально противоположных цветов, но и с учетом динамики зеленого цвета, отражающего уравновешенность эмоционального настроения ребенка. Регулярное преобладание дискомфортных эмоциональных состояний, как при индивидуальной, так и коллективной оценке эмоционального статуса детей и подростков, свидетельствует о неблагоприятии их психо-эмоционального состояния.

Для оценки выраженности и распространенности неблагоприятных психо-вегетативных реакций у школьников использовался тест (опросник) на невротизацию, позволяющий определить частоту комплекса психо-соматических реакций невротического характера, ранжированных по степени выраженности в баллах [11].

Вся информация, полученная при обследовании, была занесена в базу данных. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий между группами определялась по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Умственная работоспособность (УР) учащихся 10-х классов в динамике дня (таблица 1) достоверно снижается по скорости выполнения корректурного теста подростками. Интегральный показатель умственной работоспособности – ИПР, отражающий работоспособность всего коллектива, снижался на 32,6% в конце учебного дня. При этом его значение в конце учебного дня было несколько ниже порогового уровня (1,0 усл.ед.), что указывает на развитие утомления под влиянием учебной нагрузки у десятиклассников. Это подтверждает и число изменений УР учащихся по неблагоприятному типу после учебных занятий, отражающих явное и выраженное утомление (40,6%), превышающее «условную норму», характерную для школьной популяции (30,0%).

Результаты исследований (таблица 1) состояния зрительного анализатора (КЧСМ) выявили достоверное снижение к концу учебного дня значений КЧСМ у учащихся 10-х классов ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1.

Показатели функционального состояния организма учащихся 10 классов в динамике учебного дня ( $M \pm m$ )

| ПОКАЗАТЕЛИ                                                                     | В начале учебного дня  | В конце учебного дня    |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Количество исследований                                                        | 138                    | 138                     |
| Скорость работы (количество просмотренных знаков, за 2 минуты)                 | $423,3 \pm 8,0$        | $400,1 \pm 7,8^*$       |
| Точность работы (кол-во стандартизированных ошибок на 500 зн., $M \pm m$ )     | $4,4 \pm 0,18$         | $4,7 \pm 0,18$          |
| Коэффициент ИПР, усл.ед.                                                       | 1,38                   | 0,93                    |
| Кол-во сдвигов УР с выраженным утомлением, %                                   | -                      | $40,6 \pm 4,3$          |
| Кол-во измерений эмоционального состояния                                      | 125                    | 121                     |
| Количество радостных эмоциональных состояний, %                                | $43,2 \pm 4,5$         | $43,0 \pm 4,5$          |
| Количество спокойных эмоциональных состояний, %                                | $24,0 \pm 4,1$         | $19,8 \pm 3,9$          |
| Кол-во дискомфортных эмоциональных состояний, %                                | $27,5 \pm 2,6$         | $27,0 \pm 4,2$          |
| Критическая частота слияний световых мельканий (КЧСМ) (Гц)<br>Кол-во измерений | $37,6 \pm 0,25$<br>165 | $36,7 \pm 0,2^*$<br>165 |

Примечание: \*  $p \leq 0,05$

Таблица 2.

Показатели функционального состояния ЦНС учащихся 10 классов в динамике дня и недели ( $M \pm m$ )

| Период исследований   | Начало недели   |                 | Середина недели  |                   | Конец учебной недели |                   |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
|                       | ИПР<br>усл. ед. | КЧСМ,<br>Гц     | ИПР,<br>усл. ед. | КЧСМ,<br>Гц       | ИПР,<br>усл. ед.     | КЧСМ,<br>Гц       |
| В начале учебного дня | 2,0             | 37,9 $\pm$ 0,35 | 1,0              | 37,2 $\pm$ 0,30   | 1,5                  | 37,5 $\pm$ 0,43   |
| В конце учебного дня  | 0,8             | 37,8 $\pm$ 0,32 | 1,31             | 36,1 $\pm$ 0,42** | 0,76                 | 36,0 $\pm$ 0,36** |

Примечание: \*\*  $p < 0,01$

Сравнение утренних (исходных) значений КЧСМ и интегрального показателя умственной работоспособности учащихся 10-х классов в динамике недели свидетельствует о том, что сниженные к окончанию учебного дня показатели восстанавливаются к утру следующего учебного дня (табл. 2).

У учащихся 11-х классов в конце учебного дня достоверно ухудшались оба показателя умственной работоспособности: скорость и точность выполнения корректурного теста (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели функционального состояния организма учащихся 11-х классов в динамике учебного дня ( $M \pm m$ )

| ПОКАЗАТЕЛИ                                                                       | В начале<br>учебного дня | В конце<br>учебного дня |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Количество исследований                                                          | 123                      | 131                     |
| Скорость работы<br>(количество просмотренных<br>знаков за 2 минуты)              | 424,9 $\pm$ 7,6          | 402,5 $\pm$ 8,0*        |
| Точность работы<br>(кол-во стандартизированных<br>ошибок на 500 зн., $M \pm m$ ) | 3,4 $\pm$ 0,16           | 3,9 $\pm$ 0,17*         |
| Коэффициент ИПР, усл.ед.                                                         | 1,64                     | 0,88                    |
| Кол-во сдвигов УР с выра-<br>женным утомлением, %                                | -                        | 39,3 $\pm$ 4,4          |
| Кол-во измерений психоэмо-<br>ционального состояния                              | 125                      | 132                     |
| Количество радостных эмо-<br>циональных состояний, %                             | 33,6 $\pm$ 4,4           | 34,1 $\pm$ 4,3          |
| Количество спокойных эмо-<br>циональных состояний, %                             | 18,4 $\pm$ 4,1           | 19,7 $\pm$ 3,8          |
| Кол-во дискомфортных эмо-<br>циональных состояний, %                             | 48,0 $\pm$ 4,4           | 46,2 $\pm$ 4,2          |

Примечание: \* —  $p < 0,05$

Интегральный показатель умственной работоспособности снижался на 46,4% к концу дня и был ниже порогового значения. Признаки явного и выраженного утомления в конце учебного дня, как у учащихся 11-х, так и 10-х классов регистрировались одинаково часто (39% и 41%), при этом частота неблагоприятных сдвигов УР превышала уровень характерный для популяции (30,0%).

Изучение психоэмоционального состояния школьников в динамике учебного дня не выявило существенных изменений от начала к концу учеб-

ных занятий (таблица 1 и 3). Однако, дискомфортные эмоциональные состояния (ДЭС), отражающие тревожность школьников, в 1,4 чаще встречались у подростков 11-х классов, по сравнению с десятиклассниками ( $p < 0,01$ ). Следует также отметить, что число реакций эмоционального дискомфорта в коллективах 10-х и 11-х классов превышает популяционные значения (25%).

Анализ показателей, характеризующих функциональное состояние организма учащихся 10-х и 11-х классов в динамике учебного дня и недели показал снижение функциональных возможностей школьников к окончанию занятий и их восстановление к утру следующего дня.

Изучение недельной динамики показателей ФСО учащихся 10-х классов не выявило существенных изменений уровня их умственной работоспособности в зависимости от дня недели. Скорость и точность выполнения учащимися корректурного теста на протяжении недели существенно не изменялись (таблица 4), отмечалось лишь незначительное снижение количества просмотренных знаков в пятницу, по сравнению с началом и серединой недели, а показатели точности, т.е. число допущенных в работе ошибок, колебалось в пределах от 4,4 $\pm$ 0,22 до 4,6 $\pm$ 0,22. При этом значения интегрального показателя умственной работоспособности во все дни недели были выше его порогового уровня (1,1–1,2 усл. ед.).

Самое большое число десятиклассников, заканчивающих учебный день с явным и выраженным утомлением, отмечалось в понедельник и в пятницу, что в 1,5 раза превышало популяционные значения, т.е. «условную норму» (30,0%), тогда как в середине недели число подростков с подобными изменениями умственной работоспособности было не более 28,6%. Вместе с тем, поддержание умственной работоспособности на достаточно высоком уровне в середине недели достигалось напряжением психоэмоционального состояния. Так, реакции эмоционального дискомфорта в этот период в коллективе встречались достоверно в 2 раза чаще, чем в понедельник. В этот же период существенно ухудшалось функционирование центрального звена зрительного анализатора по сравнению с началом недели. Снижение тревожности в коллективах 10-х классов в конце недели по сравнению с ее серединой можно сравнить с состоя-

Таблица 4.

Показатели функционального состояния организма учащихся 10 классов в динамике недели ( $M \pm m$ )

| ПОКАЗАТЕЛИ                                                                 | Начало недели | Середина недели | Конец недели |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|--------------|
| Количество исследований                                                    | 91            | 91              | 94           |
| Скорость работы (количество просмотренных знаков за 2 минуты)              | 415,9±8,5     | 416,7±10,9      | 406,2±10,9   |
| Точность работы (кол-во стандартизированных ошибок на 500 зн., $M \pm m$ ) | 4,5±0,22      | 4,4±0,22        | 4,6±0,22     |
| Коэффициент ИПР, усл.ед.                                                   | 1,22          | 1,13            | 1,1          |
| Кол-во сдвигов УР с выраженным утомлением, %                               | 47,6±7,7      | 28,6±7,0        | 45,5±7,5     |
| Количество радостных эмоциональных состояний, %                            | 46,8±5,1      | 38,5±5,1        | 44,3±6,4     |
| Количество спокойных эмоциональных состояний, %                            | 28,7±4,7      | 13,2±3,5        | 24,6±5,5     |
| Кол-во дискомфортных эмоциональных состояний, %                            | 24,5±4,4      | 48,4±5,2**      | 31,1±5,9     |
| Критическая частота слияний световых мельканий (КЧСМ) в Гц                 | 37,8±0,20     | 36,6±0,29**     | 36,8±0,19**  |
| Кол-во измерений                                                           | 126           | 66              | 138          |

Примечание: \*\* $P < 0,01$

нием, которое в физиологии деятельности человека называется «конечным порывом».

Недельная динамика ФСО учащихся 11-х классов несколько отличается от таковой в 10-х (таблица 5). Так, от начала к концу недели отмечалась тенденции к снижению числа прослеженных подростками знаков в корректурной пробе. При этом, число ошибок достоверно увеличилось к концу недели. Эти изменения сопровождалось негативной динамикой интегрального показателя работоспособности — величина ИПР в конце недели снизилась по сравнению с началом недели на 37%.

В понедельник явное и выраженное утомление регистрировалось почти у половины учащихся. В середине недели утомление у 11-классников снижалось (что соответствует изменению биоритмальной кривой умственной работоспособности): число учащихся, заканчивающих учебный день с признаками утомления, уменьшалось до популяционных значений и составляло 30,8%. Поддержание достаточно устойчивого уровня умственной работоспо-

собности у учащихся 11-х классов, также как и в коллективе 10-классников, сопровождалось ростом тревожных проявлений в эмоциональной сфере: на 26% к середине недели и на 34% — к пятнице. Следует отметить, что частота дискомфортных эмоциональных состояний в коллективах 11-х классов во все периоды исследований превышала как популяционные значения, так и количество подобных состояний среди десятиклассников ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в динамике учебной недели отмечалась кумуляция утомления среди учащихся наблюдаемых коллективов, но в большей степени эти негативные изменения выражены у подростков 11-х классов.

Вегетативное обеспечение умственной работоспособности определялось с помощью изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Более благоприятная динамика изучаемых показателей сердечно-сосудистой системы выявлена

Таблица 5.

Показатели функционального состояния организма учащихся 11 классов в динамике недели ( $M \pm m$ )

| ПОКАЗАТЕЛИ                                                                 | Начало недели | Середина недели | Конец недели |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|--------------|
| Количество исследований                                                    | 82            | 84              | 88           |
| Скорость работы (количество просмотренных знаков за 2 минуты)              | 424,4±10,7    | 414,5±8,9       | 411,4±10,8   |
| Точность работы (кол-во стандартизированных ошибок на 500 зн., $M \pm m$ ) | 3,4±0,2       | 3,1±0,19        | 4,3±0,2**    |
| Коэффициент ИПР, усл.ед.                                                   | 1,54          | 1,18            | 0,97         |
| Кол-во сдвигов УР с выраженным утомлением, %                               | 48,7±8,0      | 30,8±7,4        | 38,6±7,3     |
| Кол-во измерений эмоциональных состояний                                   | 82            | 87              | 88           |
| Количество радостных эмоциональных состояний, %                            | 36,6±5,3      | 35,6±5,1        | 29,5±4,9     |
| Количество спокойных эмоциональных состояний, %                            | 24,4±4,7      | 15,0±3,8        | 18,2±4,1     |
| Кол-во дискомфортных эмоциональных состояний, %                            | 39,0±5,4      | 49,4±5,4        | 52,3±5,3     |

Примечание: \*\* $p < 0,01$

у десятиклассников: только у 38,9% из них в ответ на недельную учебную нагрузку выявлены неблагоприятные реакции АД (гипертонические, гипотонические, снижение пульсового давления). Среди учащихся 11-х классов таких подростков было несколько больше (46,2%), кроме того среди них значительно чаще, по сравнению с 10-классниками, встречалось учащение или урежение ЧСС (53,8% против 33,3%,  $p < 0,05$ ). Неблагоприятные вегетативные реакции сердечно-сосудистой системы, выявленные у 11-классников объясняются тем, что все обследованные учащиеся выпускного класса имели дополнительные занятия, курсы в количестве от 2-х до 8-ми продолжительностью 4-14 часов в неделю. В то время как 70% учащихся 10-х классов посещали дополнительные занятия в школе.

Превалирование статистических нагрузок с постоянным психоэмоциональным напряжением создает предпосылки для нарушения вегетативного обеспечения умственной работоспособности. Это проявляется в увеличении невротических реакций, частых головных болях, трудным засыпанием, плохим самочувствием, настроением, усталостью, а также в нарушении регуляции сердечно-сосудистой системы (гипертонические, гипотонические реакции АД, снижение пульсового давления, учащение или урежение ЧСС) [11, 12, 13].

Исследование уровня невротизации подростков показало, что более половины подростков имеют повышенный и высокий уровень невротизации, особенно высокие значения этого показателя отмечаются в 11-х классах — 66,0%, несколько меньше — в 10-х классах — 56,7%. Также обращает на себя внимание, что у 11-классников более чем в 2,5 раза выше распространенность высокого уровня невротизации — 12,8% против 5,4% у учащихся 10-х классов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что процесс обучения в условиях реализации эффективного учебного плана в старшей школе сопровождается напряжением функционального состояния организма подростков. Кроме того, более неблагоприятные по сравнению с 10-классниками показатели функционального состояния организма 11-классников мы связываем и с их интенсивной подготовкой к сдаче предварительного ЕГЭ по русскому языку.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние образовательной деятельности на ФСО учащихся 10-11 классов в условиях реализации эффективного учебного плана выразилось в следующем:

- достоверном снижении скорости выполнения корректурного теста подростками в конце учебного дня по сравнению с утренним значением показате-

ля, при этом признаки выраженного утомления регистрировались у 41% обследованных;

- дискомфортных эмоциональных состояниях, отражающих тревожность школьников, которые встречались у 48% 11-классников и 33% 10-классников ( $p < 0,01$ );

- достоверном снижении к концу учебного дня значений КЧСМ у учащихся 10-х классов: с  $37,6 \pm 0,25$  Гц до  $36,7 \pm 0,2$  Гц ( $p < 0,05$ );

- снижении функциональных возможностей школьников к окончанию занятий, так и их восстановления к утру следующего дня;

- в кумуляции утомления среди учащихся наблюдаемых коллективов, более выраженной у подростков 11-х классов;

- в неблагоприятных реакциях АД (гипертонические, гипотонические, снижение пульсового давления) у 38,9% десятиклассников в ответ на недельную учебную нагрузку и в неблагоприятных характеристиках ЧСС у 53,8% обследованных 11-классников и 33,3% 10-классников ( $p < 0,05$ );

- в повышенном и высоком уровне невротизации; особенно высокие значения этого показателя отмечаются в 11-х классах — 66,0%, у 11-классников более чем в 2,5 раза выше распространенность высокого уровня невротизации, чем среди учащихся 10-х классов.

Таким образом, гигиеническая оценка эффективного учебного плана в условиях обучения по 5-дневной учебной неделе показала, что, несмотря на довольно выраженное ухудшение показателей функционального состояния организма старшеклассников (особенно у 11-классников) к концу учебного дня, к утру следующего дня происходит их восстановление. Это позволяет оценить инновационный учебный план как адекватный функциональным возможностям подростков. Вместе с тем, считаем, что полученные результаты можно рассматривать как предварительные, учитывая, что исследования проведены в самом начале учебного года, на фоне довольно большой дополнительной за рамками учебного плана образовательной нагрузки, связанной с подготовкой к выпускным экзаменам. Для окончательного заключения необходимы дополнительные исследования.

## Список литературы

1. Безруких М.М. Здоровьесберегающая школа. М. Московский психолого-социальный институт. 2004. 240 с. [Bezrukikh M.M. Health-keeping school. M. Moscow Psychological and Social Institute. 2004. 240 p.]
2. Ерофеев Ю.В., Михеева Е.В., Новикова И.И., Поляков А.Я. Результаты гигиенической оценки здоровья современных школьников // *ЗНУСО*. 2012; 8: 10-12. [Erofeev Yu.V., Mikheeva E.V., Novikova I.I., Polyakov A.Ya. The results of hygienic assessment of health of today's students // *ZNiSO*. 2012; 8: 10-12.]

3. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Степанова М.И. Гигиенические проблемы школьных инноваций. *М. НЦЗД РАМН*. 2009. 240 с.  
[Kuchma V.P., Sukhareva L.M., Stepanova M.I. Hygienic problems of school innovations. *M. SCCH RAMS*. 2009. 240 p.]
4. Чайкин С.В. Гигиеническая оценка альтернативного варианта структуры учебного года в школе. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. *М*. 2002. 24 с.  
[Chajkin S.V. The hygienic assessment of an alternative structure of the school year. PhD diss. abstract. *M*. 2002. 24 p.]
5. Поленова М.А., Сазанюк З.И., Шумкова Т.В. О реализации комплексного подхода к оптимизации обучения в условиях повышенной образовательной нагрузки // *ЗНУСО*. 2012; 11(236): 42-44.  
[Polenova M.A., Sazanyuk Z.I., Shumkova T.V. On the implementation of an integrated approach to optimizing learning in high educational load // *ZNiSO*. 2012; 11(236): 42-44.]
6. Уланова С.А., Шульга А.А., Башканова Г.Л. Обучение и воспитание детей в условиях активной сенсорно-развивающей среды: Методическое руководство для учителей начальных классов и воспитателей дошкольных образовательных учреждений. *Сыктывкар*. 2001. 300 с.  
[Ulanova S.A., Shulga A.A., Bashkanova G.L. Teaching children in the active sensory-developing environment: a guide for primary school teachers and teachers of pre-school educational institutions. *Syktuvkar*. 2001. 300 p.]
7. Степанова М.И., Сазанюк З.И., Поленова М.А. и др. Здоровьесберегающие возможности педагогических технологий // *Гигиена и санитария*. 2012; 2: 52-55.  
[Stepanova M.I., Sazanyuk Z.I., Polenova M.A. et al. Health-keeping possibilities of educational technologies // *Gigiena i sanitariya*. 2012; 2: 52-55.]
8. Степанова М.И., Сазанюк З.И., Поленова М.А. и др. Резервы здоровьесбережения учащихся в современной школе // *Российский педиатрический журнал*. 2011; 6: 37-40.  
[Stepanova M.I., Sazanyuk Z.I., Polenova M.A. et al. Health-keeping possibilities of pupils in modern school // *Rossiysky pediatrichesky zhurnal*. 2011; 6: 37-40.]
9. Александрова И.Э., Степанова М.И., Седова А.С. Регламентация учебной нагрузки как фактор сохранения здоровья школьников // *Российский педиатрический журнал*. 2009; 2: 11-14.  
[Aleksandrova I.E., Stepanova M.I., Sedova A.S. Regulation of the teaching load as a factor in preserving the health of schoolchildren // *Rossiysky pediatrichesky zhurnal*. 2009; 2: 11-14.]
10. Сетко Н.П., Булычева Е.В., Бейлина Е.Б. Функциональное состояние организма младших школьников при разных формах организации учебного дня // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2013; 1: 18-21.  
[Setko N.P., Bulycheva E.V., Bejlina E.B. The functional state of younger students organism with different forms of organization of the school day // *Voprosy shkolnoj i universitetskoj meditsiny i zdorovya*. 2013; 1: 18-21.]
11. Руководство по диагностике и профилактике школьно обусловленных заболеваний, оздоровлению детей в образовательных учреждениях / Под ред. В.Р. Кучмы и П.И. Храмцова. *М. НЦЗД РАМН*. 2012. 181с.  
[Guidelines for the diagnosis and prevention of school-related diseases, improvement of children in educational institutions / Ed. by V.R. Kuchma, P.I. Khramtsov. *M. SCCH RAMS*. 2012. 181 p.]
12. Социальные детерминанты и благополучие подростков. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» / Под ред. С. Currie и др. *Копенгаген. Европейское региональное бюро ВОЗ*. 2012.  
[Social determinants of well-being and adolescents. The study «The behavior of school-age children in health» / Ed. by C. Currie et al. *Copenhagen. Regional Office of WHO for Europe*. 2012.]
13. Сухарева Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Рапопорт И.К. Заболеваемость московских школьников в динамике обучения с первого по девятый класс // *Российский педиатрический журнал*. 2013; 4: 48-53.  
[Sukhareva L.M., Namazova-Baranova L.S., Rapoport I.K. The morbidity of Moscow students in the dynamics of learning from the first to the ninth grade // *Rossiysky pediatrichesky zhurnal*. 2013; 4: 48-53.]

УДК 613.955

**В.Р. Кучма,**

д.м.н., чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой гигиены детей и подростков Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**V.R. Kuchma,**

MD, corresp. member of RAS, head of the chair of hygiene of children and adolescents of the I.M. Sechenov First MSMU

**И.К. Рапопорт,**

д.м.н., профессор, заведующая лабораторией научных основ школ здоровья ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

**I.K. Rapoport,**

MD, prof., head of the Laboratory of scientific foundations of health schools of the FSBSO «Scientific Center of Children's Health»

**С.Б. Соколова,**

к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории научных основ школ здоровья ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

**S.B. Sokolova,**

PhD, senior researcher of the Laboratory of scientific foundations of health schools of the FSBSO «Scientific Center of Children's Health»

**А.Ю. Макарова,**

к.м.н., доцент кафедры гигиены детей и подростков Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**A.Yu. Makarova,**

PhD, associate prof. of the chair of hygiene of children and adolescents of the I.M. Sechenov First MSMU

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА САМОЧУВСТВИЯ СТАРШЕКЛАСНИКОВ ПРИ 5-ДНЕВНОЙ УЧЕБНОЙ НЕДЕЛЕ

## HYGIENIC ASSESSMENT OF THE STATE OF HEALTH OF SENIOR PUPILS AT THE 5-DAY SCHOOL WEEK

**Аннотация.** Здоровьесберегающая деятельность в образовательной организации должна быть направлена на создание гигиенически рациональных, комфортных для участников образовательного процесса условий обучения. Целью исследования было изучить влияние режима обучения в общеобразовательной школе по 5-дневной учебной неделе на самочувствие учащихся 10-11 классов, а также особенности режима дня обучающихся. Опрос 163 учащихся 10-11 классов московской средней общеобразовательной школы проводился на уроках, анонимно, двукратно: первое анкетирование в начале учебного года, в сентябре 2014 г., второе анкетирование, когда учащиеся адаптировались к новому построению учебной недели, — через 7 недель, в ноябре 2014 г. Школьники обучались по 5-дневной учебной неделе, по 6-7 уроков ежедневно, с максимальной недельной нагрузкой 34 часа. Подавляющее большинство подростков позитивно относятся к занятиям по 5-дневной неделе в старших классах, 82,8% старшеклассников чувствуют себя отдохнувшими к понедельнику. Занятия в старших классах вызывают у мальчиков менее выраженное утомление по сравнению с девочками. Среди девочек выше распространенность астенических и невротических реакций, проявляющихся слезливостью, частыми колебаниями настроения, страхом посещения школы и контроля знаний; у 46,2% старшеклассниц имеются различные нарушения менструальной функции; 35% учащихся предъявляют жалобы на нарушения зрения; 45-52% старшеклассников страдает болями в мышцах спины и шеи при сидении, длительной ходьбе и наклонах туловища. Распространенность жалоб среди учащихся 10-11 классов свидетельствует о необходимости их консультаций у врачей-специалистов — невролога, офтальмолога, ортопеда.

**Annotation.** Activities aimed at maintaining the health in the educational institution should be aimed at creating a hygienically sound learning environments. The aim of the research was to study the effect of the mode in general education schools on 5-day training week on the State of health of pupils 10-11 classes, and also features the day students. Survey of 163 students 10 and 11 classes Moscow secondary school was conducted in the classroom, anonymously, in duplicate: one survey at the beginning of the school year, in September, 2014. the second questionnaire, when students have adapted to the new building of a school week, 7 weeks after, in November 2014, students 10-11 classes were taught to 5-day school week, at 6-7 lessons every day, with a maximum load of 34 hours a week. The vast majority of teenagers receptive to lessons on 5-day week in senior classes, 82.8% of high school seniors feel rested by Monday. Classes in high school are boys less pronounced fatigue than girls. Prevalence is higher among girls of the asthenic and neurotic reactions in the form of wet, frequent changes of the mood, the fear of attending school and the control of knowledge; the 46.2% high, there are a number of different violations of menstrual function; 35% of students have complaints on violations of; 45-52% of high school students suffer from pain in the muscles of the back and neck while sitting, lengthy walking and bending of the trunk. The prevalence of complaints among students 10-11 classes testifies to the need for consultations with medical specialists-Podiatrist, ophthalmologist, neurologist.

**Ключевые слова.** Физический статус, нервно-психическое здоровье, нарушения менструальной функции, обучение по 5-дневной неделе.

**Keywords.** Physical status, neuro-mental health, educational technology, violations of menstrual function, training for the 5-day week.

## ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с действующими СанПиН 2.4.2.2821-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях" обучение в школах для учащихся 10-11 классов организуется таким образом, чтобы количество часов в совокупности не превышало величину недельной образовательной нагрузки в 34 часа по пятидневной учебной неделе и в 37 часов по шестидневной учебной неделе. Однако на практике обучение строится в условиях сокращенной (пятидневной) учебной недели за счет неизбежного повышения образовательной нагрузки [1]. Модернизация системы образования привела к многообразию видов образовательных учреждений, широкому внедрению педагогических инноваций, авторских и различных экспериментальных программ, часто ухудшающих условия и режим обучения и отрицательно влияющих на организм учащихся [1, 2]. Несмотря на все попытки нормализовать объем образовательных нагрузок школьников, реального их снижения не происходит. Гигиенические исследования последних лет показывают, что обучающиеся продолжительное время подвергаются дополнительным психическим, психологическим и физическим нагрузкам, которые нередко приводят к напряжению адаптивных систем организма, превращая учебную деятельность в значимый фактор риска для здоровья подростков [2, 3, 4].

*Актуальность исследования.* В процессе получения общего образования у московских школьников в полтора раза возросла распространенность хронических заболеваний (с 813‰ до 1220,7‰) [5]. Темп прироста частоты хронической патологии у школьников резко нарастает, начиная уже с 7 класса. В динамике обучения в школе возрастает удельный вес хронических болезней системы пищеварения (с 9% до 25%) и органа зрения (с 1% до 12%), доля

болезней костно-мышечной системы колеблется в пределах (15%-27%). В структуре функциональных отклонений у школьников пять первых ранговых мест принадлежат функциональным нарушениям сердечно-сосудистой, костно-мышечной, пищеварительной систем, нервной системы и психической сферы, функциональным расстройствам зрения [6].

Специалисты в области гигиены детей и подростков располагают многочисленными доказательствами того, что состояние здоровья детей зависит не только от объема учебной нагрузки и ее содержания, но и от методов, режимов и технологий обучения.

Здоровьесберегающая деятельность в образовательной организации должна быть направлена, прежде всего, на создание гигиенически рациональных, комфортных для участников образовательного процесса условий обучения, включая равномерное распределение учебной нагрузки школьников в течение учебной недели с предоставлением в выходные дни достаточного времени на отдых и восстановление работоспособности. Оптимальная организация учебных занятий является значимым фактором в профилактике психических расстройств и расстройств поведения, вегетативно-сосудистых нарушений и психосоматической патологии, характерной для подросткового возраста. В этой связи весьма актуальным представляется внедрение оптимальных моделей организации образовательного процесса, которые бы учитывали значимость сохранения здоровья обучающихся в процессе их деятельности и уменьшали риски нарушения здоровья школьников. Изучению влияния 5-дневной учебной недели на самочувствие старшеклассников и посвящено данное исследование.

*Обоснование организации исследования.* Принимая во внимание, что исследования проводятся в условиях естественного гигиенического эксперимента непосредственно в общеобразовательной органи-

зации и не должны нарушать организацию учебного процесса и привычную жизнедеятельность школьников, целесообразно использовать методы, занимающие небольшое количество времени, но дающие объективную, валидную информацию, поддающуюся статистической обработке, анализу и интерпретации. Предлагаемые нами методы анкетирования обладают высокой чувствительностью, превышающую 80%, что доказано научными исследованиями, зарекомендовали себя как надежный инструмент и представлены в руководствах по проведению профилактических медицинских осмотров школьников и диспансеризации хронических больных [7, 8, 9].

В основу анкеты для выявления жалоб подростков положена традиционная анкета, хорошо зарекомендовавшая себя при массовых профилактических осмотрах, дополненная рядом вопросов с учетом изменившейся в последние годы структуры заболеваемости (т.е. учитывает увеличение распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта, нервной системы и психической сферы, патологии костно-мышечной системы, аллергических заболеваний) [10]. Апробация анкеты, проведенная путем сопоставления с клиническими данными, показала высокую чувствительность анкетного метода для предварительного выявления нарушений нервной системы и органов пищеварения [7].

Анкетирование школьников направлено на выявление жалоб, отражающих возможное наличие астенических и невротических реакций, проявлений невроза, нарушений сна, вегетативно-сосудистых расстройств разной степени выраженности, а также диспепсических нарушений, появление которых может быть обусловлено, в определенной степени, формированием психосоматических хронических заболеваний (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей и хронический холецистит, спастический колит и т.п.).

Для изучения поведенческих факторов риска, распространенных среди старшеклассников, нами была использована международная анкета HBSC (Health Behavior in School-Aged Children) [11], включавшая вопросы, затрагивающие состояние здоровья учащегося, его физическую активность, курение, употребление алкоголя и агрессивное поведение. В дополнение к общепринятому комплексу вопросов нами в анкету были внесены вопросы, касающиеся организации учебного процесса в школе, режима питания и набора потребляемых продуктов, организации досуга и дополнительного образования, состава и материального положения семьи респондента. Рассмотрение всего спектра информации дает возможность определить приоритетные факторы, влияющие на формирование здоровья обучающихся.

Анкета для оценки состояния менструальной функции у девушек является продолжением анкеты для выявления жалоб подростков. Доказано, что нарушения репродуктивной сферы могут формироваться у девушек при чрезмерной учебной нагрузке, переутомлении, стрессовых ситуациях [12, 13, 14]. Анкета позволяет выявить такие нарушения как аменорею, альгоменорею, дисменорею, полименорею, олиго-и опсоменорею, гиперменорею.

*Цель исследования:* изучить влияние режима обучения в общеобразовательной школе по 5-дневной учебной неделе на самочувствие учащихся 10-11 классов, а также особенности режима дня обучающихся.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в динамике учебного дня и недели находились 163 учащихся 10-11 классов московской школы. Для проведения физиолого-гигиенических исследований было получено информированное согласие учащихся.

Использованы следующие методы:

Анкетирование школьников для выявления жалоб;

Опрос для выявления факторов риска развития нарушений здоровья по анкете, используемой международной программой Health Behavior in School-Aged Children (HBSC) — «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья»;

Анкетирование девушек-старшеклассниц для выявления нарушений менструального цикла, обусловленных различными причинами, в том числе длительным воздействием стресс-факторов и хронической усталостью.

Опрос старшеклассников проводился двукратно: первое анкетирование в начале учебного года, в сентябре 2014 г., второе анкетирование, когда учащиеся адаптировались к новому построению учебной недели, — через 7 недель, в ноябре 2014 г. Опрос проводился непосредственно на уроках, анкеты были анонимными.

Анализ данных двукратного и последующих опросов дает возможность определить динамику жалоб по их частоте и степени выраженности, что свидетельствует о благоприятном или неблагоприятном течении патологических процессов при тех или иных нарушениях здоровья.

Вся информация, полученная при обследовании, была занесена в базу данных. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий между группами определялась по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для описания статистической связи качественных показателей с небольшим числом дискретных вариантов исполь-

зовалось построение таблиц сопряженности. Связи между показателями описывались коэффициентом сопряженности Пирсона (основан на статистике Хи-квадрат), который находится в интервале от 0 до 1, увеличение коэффициента показывает увеличение степени связи, а так же коэффициентом Крамера [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Школьники 10-11 классов обучались по 5-дневной учебной неделе, по 6-7 уроков ежедневно, с максимальной недельной нагрузкой 34 часа, что соответствует гигиеническим регламентам. Переход на 5-дневную учебную неделю в старшей школе предполагает корректировку учебного плана в соответствии с профилем обучения: сокращение числа уроков и учебного материала по непрофильным учебным предметам.

Продолжительность выполнения домашних заданий у 60% обследованных соответствовала гигиеническим рекомендациям. Следует отметить, что почти все учащиеся 11-х классов имели дополнительные занятия от 2 до 4 часов в день, в том числе и в субботу, связанные и с их интенсивной подготовкой к сдаче единого государственного экзамена (ЕГЭ).

Анализ основных компонентов режима дня учащихся показал, что лишь у 17,8% детей ночной сон составляет 8 часов и более, т.е. соответствует физиолого-гигиеническим рекомендациям по продолжительности ночного сна для данной возрастной группы (8,5-9 часов). Немногим более половины респондентов (58,0%) спят ночью не более 7-8 часов, а 23,8% — менее 6 часов, причем у 10,2% школьников ночной сон не превышает 5 часов. Это связано как с длительной подготовкой уроков, так и с активным использованием различных электронных устройств в вечернее и ночное время. Так, среди опрошенных старшеклассников ежедневно пользуются компьютером — 43,3%, ноутбуком — 35,0%, планшетом — 48,1%, мобильным телефоном (в т.ч. для выхода в интернет) — 99,1%, аудиоплеером — 56,7% учащихся. Длительность пребывания на открытом воздухе у 70,5% обследуемых старшеклассников была недостаточна и составляла менее 2 часов.

Изучение частоты встречаемости факторов риска по анкете Health Behavior in School-Aged Children среди мальчиков и девочек и их анализ представлен согласно вопросам, имеющим значение для реализации 5-дневной учебной недели.

*Первый вопрос* касался отношения учащегося к школе на момент опроса. Более половины учащихся (55,8%, в т.ч. 59,1% мальчиков и 54,9% девочек) ответили, что им очень нравится школа и примерно треть (32,5%, в т.ч. 32,1% мальчиков и 34,7% дево-

чек), что школа нравится. Таким образом, количество позитивных ответов достигает почти 90%.

*Второй вопрос* был посвящен организации учебной недели. Практически 90% учащихся (89,8% мальчиков и 89,4% девочек) учащихся отметили, что хотели бы заниматься по пятидневной учебной неделе; менее 5% — по шестидневной неделе и 5,2% — в экстернате. Ответы демонстрируют почти полное единодушие учащихся в благоприятной оценке организации учебного процесса по пятидневной учебной неделе.

*Третий вопрос* был направлен на выявления мнения учащихся о наиболее оптимальном ежедневном количестве уроков. Основное количество старшеклассников (70,8%, в т.ч. 62,1% мальчиков и 75,7% девочек) хотели бы, чтобы учебный день в школе не превышал 6 уроков, каждый четвертый школьник (26,7%) допускает продолжительность занятий до 7 уроков. Только 2,5% учащихся не возражают против 8 уроков в день.

*Четвертый вопрос* был задан с целью выявления самочувствия учащихся в течение учебной недели. Примерно пятая часть старшеклассников (19%, в т.ч. 25,4% мальчиков и 15,4% девочек) оценили свое самочувствие как постоянно хорошее. Почти половина учащихся (46%) отметили утомляемость к концу недели, причем это показатель выше у мальчиков (52,5% против 42,3%, соответственно). Одновременно больше девочек по сравнению с мальчиками жалуются на утомление к середине недели (20,2% против 13,6%), и особенно выражено половое различие по числу лиц, испытывающих утомление с самого начала недели, (8,5% мальчиков против 22,1% девочек (различие достоверно  $p < 0,01$ ). Ответы учащихся свидетельствуют о большей утомляемости девочек-старшеклассниц по сравнению с их сверстниками-мальчиками.

*Пятый вопрос* был направлен на выяснение отношения старшеклассников к учебе. Ответы показали, что более 85% относятся к учебе положительно и с интересом (в т.ч. 89,8% мальчиков и 83,6% девочек). Полученные данные свидетельствуют о значительной мотивированности учащихся к занятиям в школе.

*Шестой вопрос* касался самочувствия школьников в течение учебного дня. На хорошее самочувствие указал каждый третий мальчик (32,2%) и каждая четвертая девочка (25,9%), на усталость и дискомфорт к 7-8 уроку 44,1% мальчиков и почти столько же девочек (44,2%). Равные показатели касаются усталости к 5-6 уроку (15,3% и 15,4%). Однако больший процент девочек по сравнению с мальчиками испытывают усталость и дискомфорт с начала учебного дня (13,5% против 8,4%, соответственно).

*Седьмой вопрос* был направлен на выявления мнения учащихся о трудности обучения в школе. Практически две трети школьников (65,2%, в т.ч. 65,5% мальчиков и 65,1% девочек) считают немного труд-

ным школьное обучение, у 11,2% процесс обучения не вызывает трудностей. Каждый четвертый-пятый старшеклассник (22,9%, в т.ч. 20,7% мальчиков и 24,3% девочек) отмети, что школьная работа для него трудна. Очень трудным считают обучение в школе менее 1% учащихся.

*Восьмой вопрос* был посвящен выявлению времени максимальной работоспособности старшеклассников. Более трети учащихся (34,6%, в т.ч. 37,9% мальчиков и 32,7% девочек) ощущают себя максимально работоспособными днем. Треть (31,7%) девочек указала на максимальную работоспособность вечером, мальчиков с таким типом работоспособности вдвое меньше — 15,5% ( $p < 0,01$ ). 20,1% старшеклассников считают себя одинаково трудоспособными утром, днем и вечером.

Оценка сопряженности по методу Дерябина В.Е. [14] вопросов №№ 4, 6 и 8, показывает, что 13-20% девочек, занимаясь допоздна вечером, по утрам в течение всей недели испытывают усталость и дискомфорт. Численность таких мальчиков меньше — 8-10%.

*Девятый вопрос* касался ежедневного отдыха учащихся. Более половины старшеклассников (51,6%, в т.ч. 50,0% мальчиков и 52,4% девочек) отметили, что ежедневно отдыхают 1-2 часа в день. Почти 40% (39,7%) мальчиков на отдых тратят 3-4 часа; девочек, ответивших аналогично вдвое меньше — 20,4% ( $p < 0,01$ ). Обращает на себя внимание, что каждая четвертая девочка (27,2%) тратит на отдых менее 1 часа в день. По-видимому, девочки более тщательно и интенсивно готовятся к занятиям в школе и к поступлению в вузы, сокращая время на отдых.

Результаты исследования распространенности жалоб среди старшеклассников, выявленных путем анкетного опроса по одной и той же анкете, при первом опросе в сентябре 2014 г. и при втором опросе в ноябре 2014 г., указывают на высокую распространенность *невротических и астенических реакций* среди старшеклассников.

Одной из наиболее распространенных жалоб является жалоба на головные боли, возникающие чаще, чем 1 раз в неделю. Головные боли, которые учащиеся не могут связать с какими-либо причинами, отмечали при первом и втором обследовании более 30% старшеклассников. Каждый четвертый школьник заметил связь головных болей с волнением, каждый пятый-шестой (17,7%-21,8%) — с физической нагрузкой. Треть школьников отметили, что головные боли возникают в середине дня после посещения школы, что может свидетельствовать о возникшем переутомлении учащихся. Обращает на себя внимание частота жалоб на головные боли по утрам. Указанная жалоба в 2-3 раза чаще встречается у девочек по сравнению с мальчиками: при первом обследовании 13,5% против 8,5%; при втором обследовании 25,0% против 7,3% (различие достоверно ( $p < 0,01$ ). Это корреспонди-

руется с данными изучения факторов риска, свидетельствующими о том, что 13-20% и более процентов девочек, занимаясь допоздна вечером, по утрам испытывают дискомфорт, усталость и головные боли. Выявлены достоверные данные о возрастании частоты жалоб у девочек на утренние головные боли; статистически значимо различие между показателями, полученными при втором опросе по сравнению с первым опросом ( $p < 0,05$ ).

Девочки, по сравнению с мальчиками, достоверно чаще жаловались на головные боли вечером и перед сном ( $p < 0,05$ ).

Слабость и утомляемость после занятий в школе испытывают 2/3 старшеклассников; причем, по данным первого анкетирования, девочки чаще, чем мальчики (68,3% против 50,8% ( $p < 0,05$ ).

Астенические реакции, проявляющиеся в виде слезливости чаще 1 раза в неделю, отметили в 2 раза больше девочек, чем мальчиков: 20,4% против 10,2% при первом анкетировании и 21,8% против 8,7% — при втором ( $p < 0,05$ ). Однако частота встречаемости этой жалобы за рассматриваемый период не увеличилась.

Аналогичные тенденции выявлены при анализе распространенности жалобы на частые колебания настроения. Это жалоба вдвое чаще встречается среди девочек по сравнению с мальчиками ( $p < 0,05$ ) при первом опросе и при втором ( $p < 0,01$ ). Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости этой жалобы в группе девочек с 48,1% до 66,9% ( $p < 0,05$ ) и в целом по обследованному контингенту старшеклассников с 39,3% до 52,8% ( $p < 0,05$ ). Полученные данные указывают на накопившееся за 2,5 месяца учебы утомление школьников и неблагоприятный психо-эмоциональный статус учащихся в середине первого полугодия.

На страх посещения школы, в т.ч. контрольных работ, опроса у доски и др. указали 21,5-27,5% старшеклассников. При втором опросе различия в частоте встречаемости этой жалобы стали достоверно выше в группе девочек по сравнению с группой мальчиков (66,9% против 27,5% ( $p < 0,001$ ). Однако, распространенность этой жалобы среди всего обследованного контингента старшеклассников возросла (с 21,5% до 27,5%), но не достоверно.

Нарушения сна у школьников свидетельствуют о развитии у них невротиических реакций. Долгое засыпание отметил каждый третий-четвертый старшеклассник. Частота встречаемости этой жалобы за изучаемый период не увеличилась.

Трудное пробуждение по утрам при первом анкетировании отметили 54,2% мальчиков и 64,7% девочек (различие достоверно ( $p < 0,05$ ). При втором анкетировании показатели заметно увеличились, особенно в группе мальчиков: с 54,2% до 72,5% ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости этой жалобы достоверно выросла с 60,9% до 73,6% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о куму-

ляции утомления в течение учебного дня у школьников и недостаточном ночном отдыхе.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о нарастании утомления в течение всего дня у обследованных школьников и их недостаточном ночном отдыхе. Среди девочек выше распространенность астенических и невротических реакций, проявляющихся «слезливостью», «частыми колебаниями настроения», «страхом посещения школы и контроля знаний».

Анализ данных о распространенности жалоб среди старшеклассников, свидетельствующих о *нарушения вегетативной нервной системы*, показал следующее.

Повышенную потливость и появление красных пятен при волнении испытывают 6-7% мальчиков и почти 14% девочек. Половых различий в распространенности этой жалобы нет. Частота ее не возросла в процессе динамического наблюдения за старшеклассниками.

На головокружения и неустойчивость при перемене положения тела указали от 15,3% до 35,7% старшеклассников. Частота встречаемости этой жалобы достоверно выше в группе девочек по сравнению с группой мальчиков, что подтверждают оба опроса. При первом опросе соотношения были: 31,4% против 15,3% ( $p < 0,05$ ), при втором — 35,7% против 21,7% ( $p < 0,05$ ).

Жалобы на обмороки и полубморочные состояния предъявили при первом опросе 1,7% мальчиков и почти 11% девочки, что свидетельствует о достоверности половых различий ( $p < 0,01$ ). При втором опросе на обмороки и полубморочные состояния указали только девочки (12,9%), что подтвердило достоверность половых различий ( $p < 0,001$ ).

Боли и неприятные ощущения в области сердца отмечают от 13,0% до 18,6% старшеклассников, несколько чаще девочки. Однако, ни достоверных половых различий, ни прироста показателя частоты встречаемости указанных жалоб при втором опросе, не выявлено.

Изучение распространенности *нарушений зрения* по данным двух опросов старшеклассников показало, что при первом опросе более 35% учащихся (в т.ч. 37,3% мальчиков и 34,3% девочек) отмечали это явление. При втором опросе статистически достоверных различий в показателях не выявлено.

В результате анализа распространенности жалоб среди старшеклассников, свидетельствующих о *нарушениях системы пищеварения* выявлено, что появление кариозных зубов в течение последнего года отметили 4,9-8,5% учащихся. На боли в животе перед школой указывают 8,9-15,3% старшеклассников. На боли в животе натошак жалуются 18,6-23,2% респондентов. Статистически достоверных различий между показателями не выявлено.

Благоприятная тенденция к снижению частоты такого явления как тошнота установлена в группе

мальчиков. Так, если при первом опросе 10,2% указали эту жалобу, то при втором опросе только 2,9%; однако различие не достигает уровня статистической значимости. В группе девочек за время наблюдения показатель изменений не претерпел (14,4% и 14,5%, соответственно).

На отрыжку 1 раз в неделю и чаще указывал каждый четвертый-пятый мальчик (22,0% и 23,2%, соответственно опросам), в группе девочек частота встречаемости этого явления реже (0,9% и 4,0% соответственно опросам).

Горечь во рту 1 раз в неделю и чаще при первом опросе констатировали 8,6% старшеклассников, при втором — вдвое меньше (4,1%).

Повышенный аппетит при первом опросе отметили 33,9% мальчиков. При втором опросе показатель сократился вдвое (15,9%), различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ). В целом также сократилось количество старшеклассников с повышенным аппетитом с 27,6% до 16,6% ( $p < 0,05$ ). На плохой аппетит указали равное количество мальчиков и девочек (по 6,7%).

Достоверно сократилось количество мальчиков, страдающих запорами (с 6,8% до 0; ( $p < 0,05$ )). В отношении всех обследованных старшеклассников этот показатель также статистически значимо сократился (с 6,1% до 1,0%;  $p < 0,05$ ). Одновременно уменьшилось общее количество учащихся, страдающих поносами (с 5,5% до 1,6% ( $p < 0,05$ )).

На проявления пищевых аллергические реакции, проявляющиеся сыпью и кожным зудом, пожаловались 11% старшеклассников.

Таким образом, данные второго опроса показали некоторые благоприятные тенденции, заключающиеся в снижении частоты диспепсических явлений у старшеклассников, по сравнению с первым опросом.

При изучении частоты встречаемости жалоб старшеклассников, указывающих на *нарушения костно-мышечной системы*, выявлено, что 45-52% старшеклассников страдает болями в мышцах спины и шеи при сидении, длительной ходьбе и наклонах туловища, причем девочки чаще предъявляют указанные жалобы, чем мальчики.

*Частые острые респираторные инфекции* (4 раза и чаще за год) наблюдаются у 20% старшеклассников, но у мальчиков достоверно реже, чем у девочек (при первом опросе: 10,2% против 26,5%;  $p < 0,01$ ; при втором опросе: 13,0% против 24,2%  $p < 0,05$ ). Статистически значимых изменений в общем количестве часто болеющих школьников при втором опросе по отношению к первому не произошло.

Распространенность такого явления как частый насморк (4 раза и чаще за год) весьма существенна, на это указали более 30% респондентов.

При первом опросе выявлено статистически значимое различие между половыми группами по такой жалобе как частый кашель (4 раза и чаще за год): 26,5% девочек отметили эту жалобу по сравне-

нию с 10,2% мальчиков ( $p < 0,05$ ). Однако при втором опросе это различие сгладилось (14,5% мальчиков против 16,1% девочек).

В отношении такой жалобы как «частая потеря голоса» (4 раза и чаще за год) наблюдается обратная картина: при первом опросе указанное явление отметили 1,7% мальчиков и 7,8% девочек — различия не были достоверными, а при втором опросе ни один мальчик не отметил это явление, а показатель в группе девочек вырос до 10,5% ( $p < 0,05$ ).

Приступы удушья, кашля, появление свистящих хрипов, т.е. признаки ларингоспазма или бронхоспазма, отметили 5-6% школьников.

Таким образом, часто болеющими можно считать 20% старшеклассников, а частым насморком страдает более трети обучающихся, у 15-20% подростков респираторные явления с кашлем появляются 4 и более раз в году.

Изучение распространенности *нарушений менструальной функции* у старшеклассниц 16-18-летнего возраста показало значительную частоту встречаемости различных нарушений. У 46,2% девочек выявлены функциональные отклонения, требующие дальнейшего обследования у гинеколога. Такая значительная частота встречаемости нарушений менструального цикла, в определенной мере, может быть результатом нейроэндокринных расстройств, связанных с большим психоэмоциональным напряжением школьниц.

Результаты последующих клинических обследований старшеклассников — учащихся московских школ свидетельствуют о том, что в связи с наличием функциональных нарушений и хронических заболеваний в диспансерном наблюдении у врачей-специалистов нуждается значительное количество обучающихся (табл.).

Таблица.

**Количество старшеклассников, нуждающихся в диспансерном наблюдении у врачей-специалистов, в связи с наличием функциональных отклонений и хронических заболеваний, %**

| Система организма                               | Врач-специалист     | Функциональные отклонения (%) | Хронические заболевания (%) |
|-------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Центральная нервная система и психическая сфера | невролог            | 38-51                         | 5-9                         |
| Вегетативная нервная система                    | невролог, кардиолог | 16-20                         | 1-2                         |
| Орган зрения                                    | офтальмолог         | 38-43                         | 15-19                       |
| Органы пищеварения                              | гастроэнтеролог     | 15-19                         | 25-31                       |
| Костно-мышечная система                         | ортопед             | 59-63                         | 21-32                       |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опрос школьников показал, что подростки позитивно относятся к занятиям по 5-дневной неделе в старших классах, 90% учащихся нравится заниматься в школе, 85% учатся с большим интересом.

Практически 90% учащихся (89,8% мальчиков и 89,4% девочек) отметили, что хотели бы заниматься по пятидневной учебной неделе; 82,8% старшеклассников, занимающихся по пятидневной учебной неделе, чувствуют себя отдохнувшими к понедельнику.

Основное количество старшеклассников (70,8%, в т.ч. 62,1% мальчиков и 75,7% девочек) хотели бы, чтобы учебный день в школе не превышал 6 уроков, каждый четвертый (26,7%) допускает продолжительность занятий до 7 уроков.

Анализ данных двукратного анкетирования учащихся позволил выявить следующие достаточно стабильные тенденции:

- занятия в старших классах вызывают у мальчиков менее выраженное утомление по сравнению с девочками. У последних чаще возникает слабость и чувство усталости к середине и/или к концу недели, головные боли по утрам. Среди девочек выше распространенность астенических и невротических реакций, проявляющихся слезливостью, частыми колебаниями настроения, страхом посещения школы и контроля знаний;

- у 46,2% старшеклассниц имеются различные нарушения менструальной функции. Высокая частота встречаемости указанных функциональных отклонений может быть обусловлена нейроэндокринными расстройствами, связанными с психоэмоциональным напряжением учащихся;

- 35% учащихся (в т.ч. 37,3% мальчиков и 34,3% девочек) предъявляют жалобы на нарушения зрения;

- 45-52% старшеклассников страдает болями в мышцах спины и шеи при сидении, длительной ходьбе и наклонах туловища;

- частые острые респираторные инфекции (4 раза и чаще за год) наблюдаются у 20% старшеклассников, но у мальчиков достоверно реже, чем у девочек. Распространенность такого явления как частый насморк (4 раза и чаще за год) весьма значительна, на это указали более 30% респондентов;

- отмечены благоприятные тенденции, заключающиеся в снижении за период наблюдения частоты диспепсических явлений у старшеклассников, больше выраженная в группе мальчиков.

В связи с выявленными, «традиционными» для современных школьников, нарушениями режима дня, связанными с их недосыпанием, интенсивным использованием электронных устройств в вечернее и ночное время, недостаточным пребыванием на открытом воздухе, необходимо учитывать данное

обстоятельство при организации режима учебы и отдыха.

Распространенность жалоб учащихся 10–11 классов, обусловленных наличием функциональных нарушений и хронических заболеваний, указывает на необходимость для значительной части обучающихся организации консультации у врачей-специалистов — невролога, офтальмолога, ортопеда.

Образовательные организации, осуществляющие обучение детей и подростков, должны обеспечивать формирование условий и режима обучения в соответствии с санитарными нормами и правилами, а также усилить работу по соблюдению рационального режима дня подростками, физиологически необходимой длительности ночного сна, прогулок, учебных занятий.

### Список литературы

1. Сухарева Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Рапопорт И.К., Звездина И.В. Динамика заболеваемости московских школьников в процессе получения основного общего образования // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2013; 3: 18–26.  
[Sukhareva L.M., Namazova-Baranova L.S., Rapoport I.K., Zvezdina I.V. Dynamics of morbidity of Moscow schoolchildren in the process of obtaining basic education // *Voprosy shkolnoj i universitetskoj meditsiny i zdorovya*. 2013; 3: 18–26.]
2. Кучма В.Р., Степанова М.И. Инновационные процессы школьного образования: гигиенические аспекты // *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5(1): 21–25.  
[Kuchma V.R., Stepanova M.I. Innovative processes of school education: hygienic aspects // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2006; 5(1): 21–25.]
3. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Степанова М.И. Гигиенические проблемы школьных инноваций. *М. НЦЗД РАМН*. 2009. 240 с.  
[Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Stepanova M.I. Hygienic problems of school innovations. *M. SCCH RAMS*. 2009. 240 p.]
4. Степанова М.И., Сазанюк З.И., Поленова М.А. и др. Здоровьесберегающие возможности педагогических технологий // *Гигиена и санитария*. 2012; 2: 52–55.  
[Stepanova M.I., Sazanyuk Z.I., Polenova M.A. et al. Health-keeping possibilities of educational technologies // *Gigiena i sanitariya*. 2012; 2: 52–55.]
5. Сухарева Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Рапопорт И.К. Заболеваемость московских школьников в динамике обучения с первого по девятый класс // *Российский педиатрический журнал*. 2013; 4: 48–53.  
[Sukhareva L.M., Namazova-Baranova L.S., Rapoport I.K. The morbidity of Moscow students in the dynamics of learning from the first to the ninth grade // *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 4: 48–53.]
6. Рапопорт И.К., Соколова С.Б., Чубаровский В.В. Заболеваемость школьников и проблемы создания профилактической среды в общеобразовательных организациях // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2014; 3: 10–16.  
[Rapoport I.K., Sokolova S.B., Chubarovsky V.V. The incidence of schoolchildren and the problem of creating a preventive environment in educational institutions // *Voprosy shkolnoj i universitetskoj meditsiny i zdorovya*. 2014; 3: 10–16.]
7. Рапопорт И.К., Сергеева А.А. Условия обучения и система наблюдения за состоянием здоровья учащихся младших классов сельских школ // *Здоровье населения и среда обитания*. 2011; 6: 39–43.  
[Rapoport I.K., Sergeeva A.A. Terms of training and the system of health monitoring of pupils of elementary classes in rural schools // *Zdorovje naseleniya i sreda obitaniya*. 2011; 6: 39–43.]
8. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. и др. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. *М. «ГЭОТАР-Медиа»*. 2008. 432 с.  
[Baranov A.A., Kuchma V.R., Sukhareva L.M. et al. Assessment of children's health. New approaches to preventive and promotive work in educational institutions: a guide for doctors. *M. «GEOTAR-Media»*. 2008. 432 p.]
9. Руководство по диагностике и профилактике школьно обусловленных заболеваний, оздоровлению детей в образовательных учреждениях / Под ред. В.Р. Кучмы и П.И. Храмцова. *М. НЦЗД РАМН*. 2012. 181 с.  
[Guidelines for the diagnosis and prevention of school-related diseases, improvement of children in educational institutions / Ed. by V.R. Kuchma, P.I. Khramtsov. *M. SCCH RAMS*. 2012. 181 p.]
10. Руководство по школьной медицине. Медицинское обеспечение детей в дошкольных, общеобразовательных учреждениях и учреждениях начального и среднего профессионального образования / Под ред. В.Р. Кучмы. *М. НЦЗД РАМН*. 2012. 215 с.  
[Guidelines for school medicine. Medical maintenance of children in pre-school, secondary schools and institutions of primary and secondary professional education / Ed. by V.R. Kuchma. *M. SCCH RAMS*. 2012. 215 p.]
11. Социальные детерминанты и благополучие подростков. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» / Под ред. С. Currie и др. *Копенгаген. Европейское региональное бюро ВОЗ*. 2012.  
[Social determinants of well-being and adolescents. The study «The behavior of school-age children in health» / Ed. by C. Currie et al. *Copenhagen. Regional Office of WHO for Europe*. 2012.]
12. Поленова М.А. Особенности динамики функционального состояния организма учащихся 5–9-х классов в процессе обучения // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2013; 3: 49–53.  
[Polenova M.A. Features of dynamics of functional state of an organism of pupils of 5–9 classes in the learning process

- // *Voprosy shkolnoj i universitetskoj meditsiny i zdorovya*. 2013; 3: 49-53.]
13. Куинджи Н.Н., Колomeйцев М.Г. Особенности становления менструального цикла у девушек-школьниц и студенток как основа их репродуктивного благополучия // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2008; 3: 79-89.  
[Kuindzhi N.N., Kolomejtsev M.G. Features of formation of the menstrual cycle in women, schoolgirls and female students as the basis of their reproductive well-being // *Reproduktivnoe zdorovje detej i podrostkov*. 2008; 3: 79-89.]
  14. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии / Под ред. Г.М. Савельевой. М. «Медицинское информационное агентство». 2006: 397-420.  
[Handbook of Obstetrics, Gynecology and Perinatology / Ed. By G.M. Saveljeva. M. «Medical News Agency». 2006: 397-420]
  15. Дерябин В.Е. Решение задач обработки антропологических данных с использованием компьютера. М. МГУ. 2007. 79 с.  
[Deryabin V.E. The solution of tasks of anthropological data processing with a computer. M. MSU. 2007. 79 p.]

УДК 378.1

**Г.В. Кузнецова,**  
преподаватель Медицинского колледжа № 1  
Департамента здравоохранения г. Москвы

**G.V. Kuznetsova,**  
lecturer of the College of Medicine № 1 of the Department  
of Health (Moscow)

## ОРГАНИЗАЦИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА В РАМКАХ КУРСА «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕМИАС Г. МОСКВЫ В РАБОТЕ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА»

## ORGANIZATION OF EDUCATIONAL PROCESS IN THE COURSE «USING IMIAS OF MOSCOW IN THE WORK OF MEDICAL PERSONNEL»

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Галина Владимировна Кузнецова, преподаватель  
Медицинского колледжа № 1  
Адрес: 127206, Москва, Чуксин тупик, д. 6  
Телефон: 8 (495) 611-52-44  
E-mail: mk1@zdrav.mos.ru  
Статья поступила в редакцию: 07.06.2015  
Статья принята к печати: 10.06.2015

### CONTACT INFORMATION:

Galina Vladimirovna Kuznetsova, lecturer of the College  
of Medicine № 1  
Address: 6 Chuksin blind alley, Moscow, 127206  
Tel.: 8 (495) 611-52-44  
E-mail: mk1@zdrav.mos.ru  
The article received: 07.06.2015  
The article approved for publication: 10.06.2015

**Аннотация.** В статье обобщен опыт преподавания дисциплины «Использование ЕМИАС г. Москвы в работе медицинского персонала» в медицинском колледже №1 Департамента здравоохранения города Москвы. Автор перечисляет формы теоретического и практического обучения, способствующие лучшему достижению образовательных результатов, а также виды внеаудиторных самостоятельных работ. Использовать данный материал можно не только в преподавании вышеуказанной дисциплины, но и на занятиях, связанных с изучением любых прикладных программных продуктов.

**Ключевые слова.** ЕМИАС, теоретическое обучение, практическое обучение, внеаудиторная самостоятельная работа.

**Annotation.** The article summarizes the experience of teaching the subject «Using IMIAS of Moscow with medical personnel» at the Medical College № 1 of Moscow Health Department. The author lists the forms of theoretical and practical training, promotes better learning outcomes, as well as the types of extracurricular independent works. Usefulness of this material may be not only in the teaching of the above-mentioned disciplines, but also in the classroom, related to the study of any application software.

**Keywords.** IMIAS, theoretical training, practical training, extracurricular self-study.

В данной статье мы представляем данные о том, как было организовано обучение ЕМИАС в Медицинском колледже № 1 ДЗМ в 2014–2015 учебном году, какие были сделаны выводы из полученного опыта и как планируется организовывать обучение в дальнейшем.

Согласно классическим канонам педагогики, целью любого учебного процесса является достижение максимально возможного уровня развития учащихся в имеющихся условиях. В таком контексте и понимании цели основной задачей педагога становится создание в имеющихся рамках оптимальных условий, организация деятельности учащихся

таким образом, чтобы они получили возможность полностью раскрыть свой потенциал.

На дисциплину «Использование ЕМИАС г. Москвы в работе медицинского персонала» в базисном учебном плане, реализуемом всеми учреждениями СПО медицинского профиля г. Москвы, отводится всего 36 ч. Как же организовать это время с максимальной пользой?

Чтобы ответить на этот вопрос, нужно четко представлять, какой результат по окончании обучения мы хотим получить. Это сложно, т. к. невозможно предугадать, какие конкретно умения, доведенные до совершенства, пригодятся выпуск-

нику. Но, тем не менее, мы должны качественно подготовить учащегося к работе в среде ЕМИАС, смоделировать ситуации, с которыми выпускник может столкнуться в профессиональной деятельности. Таким образом, цель сводится к тому, чтобы качественно подготовить учащегося к работе в среде ЕМИАС.

Он должен знать (понимать):

- «анатомию» и «физиологию» ЕМИАС (из чего состоит и как работает);
- технику безопасности, обусловленную структурой и особенностями функционирования ЕМИАС.

Он должен уметь:

- работать с ресурсами;
- работать с расписанием;
- работать с записью и направлениями на прием;
- проводить прием;
- печатать медицинскую документацию.

Однако цели преподавателя и студента не всегда совпадают. Преподаватель может хотеть научить работе в системе, передать свои знания и опыт, а студент — сдать зачет и забыть. С такими разнящимися установками трудно достичь максимального результата. И в этом учебном году мы столкнулись со следующими проблемами обучения:

Отсутствие мотивации («Мне не пригодятся эти знания!»).

Нежелание выполнять одно и то же много раз («Я уже понял»).

Формальный подход: «Что нажать?» — механическое нажатие на кнопки без понимания, осознания последствий своих действий.

Непонимание логики системы («Зачем это все нужно?»).

Опыт этого года показал, что разумно использовать следующие подходы к обучению и формы работы.

## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ

Нежелание читать учебник и другие материалы по курсу, вникать в его содержание преодолевается, если используются следующие формы работы:

1. Составление и воспроизведение опорных конспектов.
2. Структурирование в таблицу.
3. Составление и воспроизведение алгоритмов.

Составление и воспроизведение опорных конспектов позволяют не только прочнее запомнить изучаемый теоретический материал, но и являются отличным инструментом структуризации и систематизации.

Так, например, при изучении первого модуля можно составить со студентами такой опорный конспект (рис. 1):

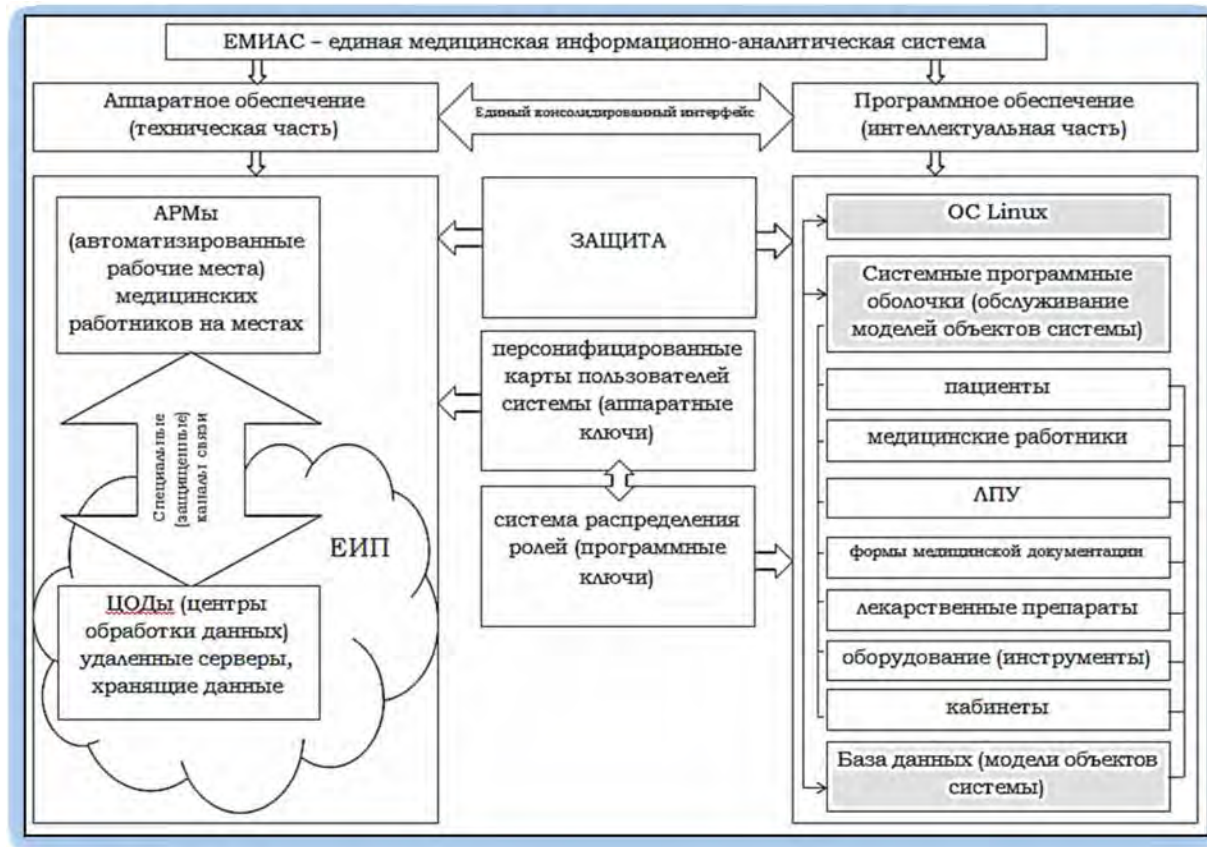


Рис. 1. ЕМИАС — единая медицинская информационно-аналитическая система. (Опорный конспект)

| Характеристика сведений об участниках лечебно-диагностического процесса, содержащихся в ЕМИАС |                                                         |                                                               |                                                           |                                                                |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| объект (реальный участник лечебно-диагностического процесса – кто? что?)                      | модель объекта (как, чем представлен объект в системе?) | характеристики модели (какие сведения об объекте содержатся?) | группировка объектов (где находятся сведения об объекте?) | динамика (какие действия со сведениями об объекте выполняемы?) | авторизованные пользователи (кто может выполнять действия со сведениями об объекте?) |
| медицинский работник                                                                          | карточка «Сведения о медицинском работнике»             | ФИО<br>...<br>...<br>... (перечислить все поля, отмеченные *) | реестр медицинских работников                             | создать...<br>посмотреть...<br>...                             | сотрудник ОК<br>регистратор<br>...                                                   |
|                                                                                               |                                                         |                                                               |                                                           |                                                                |                                                                                      |
|                                                                                               |                                                         |                                                               |                                                           |                                                                |                                                                                      |
|                                                                                               |                                                         |                                                               |                                                           |                                                                |                                                                                      |
|                                                                                               |                                                         |                                                               |                                                           |                                                                |                                                                                      |
|                                                                                               |                                                         |                                                               |                                                           |                                                                |                                                                                      |

Рис. 2. Характеристика сведений об участниках лечебно-диагностического процесса, содержащихся в ЕМИАС

Четко определив и запомнив структурные элементы системы, студент может добиться полного понимания механизма ее работы.

Структурирование данных в таблицу позволяет глубоко осознать тот факт, что система является моделью реального лечебно-диагностического процесса,

и, помимо прочности запоминания, способствует воспитанию у учащихся чувства ответственности за выполняемые в системе действия. Пример подобной таблицы дан на рис. 2. И, наконец, составление и воспроизведение алгоритмов не позволяют отнести к обучению формально, у студентов формируются

**1. Откройте текстовый редактор и наберите следующий текст:**

**Алгоритмы действий в среде ЕМИАС**

*Как добавить в систему нового медицинского работника?*  
*Исполнитель (кому доступно выполнение): сотрудник ОК, ...*

1. Зайти под функционалом, имеющим доступ к реестру медицинских работников (?). Или: сотрудника отдела кадров?
2. В блоке поиска ввести Фамилию или № СНИЛС сотрудника.
3. Нажать кнопку ...
4. Убедившись, что сотрудник не найден в системе, нажать кнопку...
5. В открывшейся карточке ... (указать заголовок окна) последовательно заполнить все поля, обратив особое внимание на...
6. Сохранить все внесенные в систему изменения.
7. Распечатать Сведения о сотруднике (есть ли возможность, как?).

2. Превратите набранный текст в рабочий алгоритм, дополнив недостающими командами, комментариями, необходимыми скриншотами (клавиша Prt Scr, затем – Ctrl + V)
3. Представьте, что столкнулись с ЕМИАС впервые, и проверьте правильность созданного Вами алгоритма, выполнив его.
4. По необходимости внесите коррективы.
5. Аналогичным образом создайте следующие алгоритмы:
  - ✓ Как просмотреть сведения о сотруднике?
  - ✓ Как внести изменения в сведения о сотруднике?
  - ✓ Как добавить в систему кабинет?

Рис. 3. Алгоритмы действий в среде ЕМИАС

четко осознаваемые последовательности действий для решения в системе тех или иных задач (рис. 3).

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ

Опыт этого года показал, что хорошие результаты достигаются, если при формировании навыков работы в системе используется трехступенчатая система заданий:

1-й уровень — воспроизведение готовых алгоритмов

(готовые ответы). Задачей студента на данном этапе является строгое следование учебнику. 2-й уровень — выполнение набора учебных задач (готовые вопросы). При успешном освоении изложенных в учебнике алгоритмов мы «сворачиваем» значительную их часть в форму вопросов, заставляя студента не просто механически повторять заученные действия, но и осознавать цель их выполнения, а также строгость их порядка. И, наконец, 3-й уровень — проблемная ситуация в среде (самостоятельный поиск вопросов и ответов).

### Формирование проекта расписания

1. Формировать проект расписания могут пользователи с ролью **Сотрудник регистратуры, Сотрудник ОМО** или **Главный врач**.
2. Чтобы начать формирование проекта расписания нужно:
  - в меню личного кабинета пользователя выбрать пункт **Изменить расписание** (рис.1);
  - на отобразившейся странице действующего расписания с указанием периода действия (или проекта расписания) перейти по ссылке **Следующий период** в строке навигации (рис.2);
  - при необходимости повторить переход по ссылке до тех пор, пока не отобразится страница **Расписание отсутствует** (рис.3).
  - на странице **Расписание отсутствует** нажать кнопку **Создать проект расписания** (рис.4);

Рис. 4. Формирование проекта расписания

1. Найдите свой доступный ресурс (Под каким функционалом Вам придется зайти в систему? Какие действия нужно выполнить для поиска?)
2. Представьте, что он является — участковым педиатром (Кстати, можно ли его реально сделать в системе участковым педиатром? Какие действия для этого придется выполнить?)
3. На практике ваш ДР должен работать следующим образом:
  - а) Рабочие дни — с понедельника по пятницу, в субботу и воскресенье — выходные дни.
  - б) Каждый день врач работает на приеме в ЛПУ по следующему расписанию:
    - Пн — 08.30 — 12.00
    - Вт — 16.30 — 20.00
    - Ср — 08.00 — 11.30
    - Чт — 16.00 — 19.30
    - Пт — 12.30 — 16.00
  - в) В первый час приема ежедневно он принимает только пациентов записанных им лично на повторный прием, затем (в течение получаса) — срочных пациентов, последний час приема предназначен для пациентов в порядке живой очереди.
  - г) По вторникам и четвергам с 16.00 до 17.00 врач принимает только диспансерных больных.

Рис. 5. Выполнение набора учебных задач (готовые вопросы)

1. Представьте, что в Вашем ЛПУ 5 участковых врачей-терапевтов, рабочий день которых имеет 8-часовую продолжительность и включает в себя:
  - 4 часа приема в ЛПУ;
  - 4 часа оказания медицинской помощи на дому.
2. В Вашем ЛПУ медицинская помощь должна оказываться следующим образом:
  - ежедневно – с понедельника по пятницу с 08.00 до 20.00
  - в субботные дни – с 09.00 до 18.00
  - в воскресные и праздничные дни – с 09.00 до 16.00
3. Составьте расписание работы для этих пяти врачей таким образом, чтобы:
  - а) в течение рабочего дня ЛПУ (в любом временном интервале) как минимум один из этих врачей вел прием пациентов в ЛПУ;
  - б) время приема в равных долях ежедневно отводилось для предварительной записи, записи на повторный прием самим врачом и приема пациентов в порядке живой очереди;
  - в) по вторникам и четвергам выделялись часы для приема диспансерных больных и пациентов из других ЛПУ;
  - г) каждый из врачей вырабатывал свою норму рабочего времени;
  - д) все врачи находились в относительно равных условиях.

Рис. 6. Схема самостоятельного поиска при анализе условий и принятии студентами решений

Мы предлагаем студенту максимально приближенные к реальным ситуациям условия, заставляя его самостоятельно принимать решения, развивая способности к анализу условий и правильному выбору.

Такая система не только обеспечивает полное, осознанное, прочное формирование необходимых навыков работы, но и позволяет учесть особенности разноуровневой группы учащихся, частично компенсировать проблему пропусков занятий: пропустивший может подключиться на любом этапе, взяв задание более легкого уровня.

Нельзя забывать и о сотрудничестве: руководим теми, кто особо нуждается в помощи, а овладевшие третьим уровнем могут вполне выступать консультантами тех, кто овладевает первым уровнем.

### ФОРМЫ ВНЕАУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Внеаудиторной работе по данному курсу следует уделить особое внимание. Ведь освоение любого программного продукта требует многократных повторений, значительных временных затрат, а у учащихся нет возможности еще раз «отработать» основную практическую часть дома. Поэтому нам кажется разумным сместить вектор теоретического обучения в сторону самостоятельной внеаудиторной работы, освободив большую часть времени аудиторных занятий для практических работ. Но изучение теории вне аудитории не должно стать

формальным. Для этого мы предлагаем следующие формы работы:

Построение графов по материалам учебника – выписывая из учебника основные понятия, структурируя их в иерархию, обозначая взаимосвязи, студент приобретает целостное представление о системе, прочно запоминает изучаемое.

Работа над аббревиатурами и понятийным аппаратом. Если в режиме «перевернутого класса» студент проработал основные понятия накануне, у него больше шансов понять и усвоить изучаемый в аудитории материал.

Работа с банком скриншотов – поиск, сортировка, группировка, выборка, анализ скриншотов – позволят дома еще раз «воспроизвести» происходящее в аудитории. А выстраивание алгоритмов из скриншотов, помимо средства обучения, – отличный способ оценивания и контроля.

Заполнение таблиц, моделирующих формы (карточки) системы:

Таблица 1.

#### Пример, моделирующий формы (карточки) системы

| Карточка кабинета      |  |
|------------------------|--|
| Медицинское учреждение |  |
| Адрес здания           |  |
| Подразделение          |  |
| Вид кабинета           |  |

У студента нет ЕМИАС дома, но потренироваться в заполнении соответствующих полей вполне реально.

Приведем примеры итоговой контрольной работы. Мы внесли некоторые коррективы в предлагаемый контрольный материал и предложили студентам четыре задачи следующего содержания.

### ЗАДАНИЕ 1 – РАБОТА С РЕСУРСАМИ:

1. Узнайте, какие кабинеты и какое оборудование задействованы в комплексных ресурсах «Кабинет невролога», «Кабинет кардиолога», «Кабинет офтальмолога». Какие виды приема и процедуры доступны в рамках этих комплексных ресурсов?
2. В каких доступных ресурсах задействованы эти комплексные ресурсы?
3. Узнайте, разрешена ли самозапись, кто является основным работником в этих доступных ресурсах.
4. Пациенты каких участков могут получить помощь данных доступных ресурсов?
5. По результатам поиска заполните приложенную к заданию таблицу.
6. Добавьте медицинскому работнику со своей фамилией место работы по совместительству в другом филиале учреждения в должности врача-массажиста или врача ФТО.

Таблица 2.

Раздаточный материал к заданию 1

ФИО студента \_\_\_\_\_ группа \_\_\_\_\_

| Название комплексного ресурса | Название доступного ресурса | Основной медицинский работник | Разрешена самозапись | Кабинет | Оборудование | Перечень видов приема | Перечень лечебно-диагностических процедур | Участки обслуживания |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|--------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|
| кабинет Невролога             |                             |                               |                      |         |              |                       |                                           |                      |
| кабинет Кардиолога            |                             |                               |                      |         |              |                       |                                           |                      |
| кабинет Офтальмолога          |                             |                               |                      |         |              |                       |                                           |                      |

### ЗАДАНИЕ 2 – РАБОТА С РАСПИСАНИЕМ:

1. Перейдите в проект расписания с 01 по 30 июня 2015 г. и создайте для доступного ресурса с вашей фамилией следующее расписание:
  - Среднее время приема – 15 мин.
  - Горизонт записи – 3 недели.
2. Установите рабочее время:
  - Первая смена – четные числа с 8:30 до 18:30.
  - Вторая смена – нечетные числа с 10:00 до 20:00.
3. Для созданных правил установите исключенные дни – суббота, воскресенье, праздничные дни.
4. Задайте отпуск – с 24 июня 2015 г. до окончания действия расписания.
5. Проверьте, что в блоке «Рабочее время» отображаются 3 правила: два для рабочего времени, одно для отпуска.
6. Для правила первой смены установите квоты на прием срочных пациентов, добавьте временные интервалы:
  - 8:54 – 9:06
  - 9:54 – 10:06
  - 10:54 – 11:06
  - 12:18 – 12:30
7. Для правила второй смены установите квоты на прием срочных пациентов, добавьте временные интервалы:
  - 16:48 – 17:00
  - 17:48 – 18:00
  - 18:48 – 19:00
  - 19:48 – 20:00

8. Установите квоту «Обед»:
  - для правила первой смены с 12:30 до 13:00
  - для правила второй смены с 15:30 до 16:00
9. Создайте дежурства:
  - с 8:30 до 18:30 — 10 июня 2015 г.
  - с 10:00 до 20:00 — 17 июня 2015 г.
10. Установите квоту «Выезды врача на дом»:
  - для первой смены с 13:00 до 18:30
  - для второй смены с 10:00 до 15:30
11. Для правила первой смены установите квоты для записи «Запись из других ЛПУ», «Запись регистратором», «Запись пациентом в инфокиоске, Интернете, ЦТО», установив временные интервалы:
  - 8:30 — 9:06
  - 9:54 — 10:06
  - 10:54 — 12:30
12. Для правила второй смены установите квоты для записи «Запись из других ЛПУ», «Запись регистратором», «Запись пациентом в инфокиоске, Интернете, ЦТО», установив временные интервалы:
  - 16:00 — 17:00
  - 17:48 — 18:00
  - 18:48 — 20:00
13. Продублируйте правило первой смены и отредактируйте его, установив квоту для записи «Запись врачом» на временные интервалы:
  - 9:06 — 9:54
  - 10:06 — 10:54
14. Продублируйте правило второй смены и отредактируйте его, установив квоту для записи «Запись врачом» на временные интервалы:
  - 17:00 — 17:48
  - 18:00 — 18:48
15. Установите квоту «Время для приема пациентов в медицинском учреждении».
 

Покажите преподавателю график расписания своего доступного ресурса.

**ЗАДАНИЕ 3 – РАБОТА С ЗАПИСЬЮ И НАПРАВЛЕНИЯМИ, ПРОВЕДЕНИЕ ПРИЕМА, ПЕЧАТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ:**

1.
  1. Запишите созданного Вами пациента к врачу, указанному на АРМ, на сегодня с красным талоном.
  2. Запишите созданного Вами пациента на завтра к своему доступному ресурсу или другому специалисту.
  3. Зайдите под функционалом врача и примите срочного пациента с красным талоном.
  4. Он сообщил вам о том, что изменил место жительства и стал инвалидом 2-ой группы. Ваши действия?
  5. Заполните ТАП соответственно диагнозу «Сотрясение головного мозга», выпишите пациенту рецепт (или рецепты) на соответствующие лекарственные препараты.
  6. Распечатайте ТАП и бланк рецепта.
  7. Запишите пациента на повторный прием через неделю.
  8. Создайте пациенту направления на необходимые в данном случае анализы и процедуры.
  9. Ваш пациент должен сам записаться на анализы и процедуры по созданным вами направлениям через инфокиоск, распечатать талон на повторный прием и оценить работу медицинского персонала ЛПУ.

**ЗАДАНИЕ 4 – ДЕЙСТВИЯ ВО ВНЕШТАТНЫХ СИТУАЦИЯХ:**

1. Запишите на послезавтра к своему доступному ресурсу или другому специалисту подряд 3-х человек.
2. Сегодня вечером выяснится, что врач с завтрашнего дня на больничном листе.
3. Какие действия необходимо выполнить регистратору в этой ситуации, чтобы никто из пациентов не пострадал как в плане информированности, так и в плане оказания медицинской помощи?
4. Выполните эти действия и покажите результат преподавателю.

1 сентября 2015 г. даст старт обучению новых слушателей. Надеемся, что им удастся не только узнать особенности ЕМИАС, но понять и прочно запомнить алгоритмы действий в ее среде.

УДК 614.23

**В.Н. Трезубов,**

д.м.н., профессор, заместитель директора  
Института профессионального образования  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**И.А. Куликов,**

к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии  
Института профессионального образования  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Н.В. Авдеева,**

документовед сертификационного отдела  
Института профессионального образования  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**V.N. Tregubov,**

MD, prof., Deputy Director of the Institute of Professional  
Education of the I.M. Sechenov First MSU

**I.A. Kulikov,**

PhD, associate prof. of the chair of obstetrics and gynecol-  
ogy of the Institute of Professional Education  
of the I.M. Sechenov First MSU

**N.V. Avdeeva,**

document specialist of the certification department  
of the Institute of Professional Education  
of the I.M. Sechenov First MSU

## ОПТИМИЗАЦИЯ ДОПУСКА СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ К ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ НА ДОЛЖНОСТЯХ СРЕДНЕГО ПЕРСОНАЛА

## OPTIMIZATION OF SENIOR STUDENTS ACCESS TO WORK ON AVERAGE STAFF POSTS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Валерий Николаевич Трезубов, заместитель дирек-  
тора Института профессионального образования  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: 8 (495) 609-14-00 (21-66)  
E-mail: tregubov.med@yandex.ru  
Статья поступила в редакцию: 02.06.2015  
Статья принята к печати: 09.06.2015

### CONTACT INFORMATION:

Valery Nicolaevich Tregubov, Deputy Director of the Institute  
of professional education  
Address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991  
Tel.: 8 (495) 609-14-00 (21-66)  
E-mail: tregubov.med@yandex.ru  
The article received: 02.06.2015  
The article approved for publication: 09.06.2015

**Аннотация.** В данной статье анализируется процесс допуска студентов старших курсов к практической ра-  
боте на должностях среднего персонала.

**Annotation.** This article analyzes the process of admission of undergraduate students to practical work on post-sec-  
ondary staff.

**Ключевые слова.** Студенты-старшекурсники, практическая работа, средний медицинский персонал.

**Keywords.** Senior students, practical work, nursing staff.

Опыт свидетельствует, что в современных усло-  
виях выпускники медицинских образовательных  
организаций, владея академическими знаниями по  
фундаментальным дисциплинам, зачастую не спо-  
собны на практике оказать первую помощь, опре-  
делить группу крови, остановить кровотечение или  
выполнить простейшие манипуляции уровня сред-  
него медицинского работника [1, 2].

Среди причин недостаточно высокого уровня  
усвоения студентами знаний и умений педагоги

обычно называют низкий уровень мотивации, пло-  
хую память студентов, лень, слабую подготовку к  
занятиям. Сами обучаемые считают, что усвоение  
учебного материала вызывает трудности в связи с  
большим объемом получаемой на занятиях инфор-  
мации и дефицитом времени на его усвоение. От-  
сутствует унифицированная форма требований к  
учащимся. Недостаточно внимания уделяется си-  
стематизации усваиваемого материала — построе-  
нию системообразующих связей между дисципли-

нами: теоретическими, изучаемыми на 1–3 курсах, и теоретическими и клиническими, изучаемыми на старших курсах [3].

Низкая мотивация студентов к качественному освоению материала также связана с отсутствием у обучаемых склонности к избранной профессии, что делает весь образовательный процесс для них скучным и обременительным, несмотря на все старания преподавателей [5].

Издание приказа Минздрава России от 19.03.2012 г. № 239н «Об утверждении Положения о порядке допуска лиц, не завершивших освоение основных образовательных программ высшего медицинского или высшего фармацевтического образования, а также лиц с высшим медицинским или высшим фармацевтическим образованием к осуществлению медицинской или фармацевтической деятельности на должностях среднего медицинского или среднего фармацевтического персонала» позволило решить сразу две основные задачи: восполнить дефицит среднего медицинского персонала и дать реальную практику будущим врачам, пока они заканчивают свое основное обучение. Однако на первом этапе этой работы в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова только 6% студентов-старшекурсников в 2012 г. успешно сдали специальный экзамен в Учебно-виртуальном комплексе «Mentor Medicus». Принятые меры по созданию системы тьюторства позволили повысить долю лиц, допущенных к медицинской деятельности на должностях среднего медицинского персонала в 2013 г. до 23%, а самих тьюторов из числа студентов до 100% [4].

В 2014 г. для оптимизации работы экзаменационной комиссии сотрудниками Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на базе Учебного центра врачебной практики «Практика Медики» был оборудован класс, в котором соблюдены все условия для написания соискателями тестового контроля, проведения собеседования и демонстрации на современных симуляторах готовности к проведению сердечно-легочной реанимации и выполнению внутривенных и внутримышечных инъекций. Особенностью проведения данного экзамена является привлечение к независимой экспертизе наиболее опытных специалистов Департамента здравоохранения г. Москвы, сотрудников Университетских клинических больниц и преподавательского состава Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, среди которого следует особо поблагодарить Бабкину Татьяну Михайловну, Федорову Татьяну Петровну, Кривдину Елену Анатольевну, Бачило Эльзу Раифовну, Косцову Надежду Григорьевну, Чижма Инну Михайловну, Якушину Ирину Ивановну и др. Проведение организационных мероприятий, переработка методической документации для подготовки студентов-старшекурсников к специальному экзамену и своевременное

размещение необходимой информации на сайте образовательной организации обеспечили повышение уровня их допуска к практической деятельности в 2014/2015 учебном году до 70%.

С целью обобщения накопленного опыта и обоснования направлений по совершенствованию данной работы было проведено социологическое исследование. К анкетному опросу методом случайной выборки привлечено 110 студентов-старшекурсников, которые подали заявления для получения допуска к работе на должностях среднего медицинского и фармацевтического персонала, что составило 18,3% от общего числа лиц допущенных в 2014 г. к экзамену. Среди них в возрасте до 20 лет было 17,3% человек, 20 лет – 16,4%, 21 год – 35,5%, 22 года – 20%, более старшего возраста – 10,8%. Основную долю соискателей составляли девушки (70%). На бюджетных местах обучалось 72,4% студентов, по договорам – 27,6%. Доля представителей лечебного факультета составляла 63,4%, стоматологического факультета – 25,5%, медико-профилактического факультета – 6,4%, других факультетов – 4,7%. Студентов 4 курса было 58,2%, 5 курса – 36,4%, 6 курса – 5,4%.

Установлено, что приоритетными факторами, повлиявшими на выбор медицинской специальности, оказались: советы родственников – 30,0%, работа в здравоохранении родителей – 28,2%, мечта стать врачом – 24,5%, чтение книг о врачах – 21,8%, просмотр фильмов о врачах – 10,9%, советы друзей – 9,1%. Среди всех опрошенных 90% отметили, что они не разочаровались в выборе медицинской специальности, и только 10% затруднились ответить на этот вопрос.

Основными мотивами получения допуска для работы на должностях среднего медицинского и фармацевтического персонала у студентов-старшекурсников являются: стремление стать хорошим практическим врачом (провизором) – 73,6%, желание научиться общаться с коллегами и пациентами в рабочей обстановке – 39,1%, улучшение своего материального положения – 26,4%, недостаточная практическая направленность учебного процесса – 15,5%, другие причины – 11,8%. Кроме того, на данный выбор мог повлиять тот факт, что среди опрошенных только 50% лиц определились, по какой специальности они будут учиться в интернатуре или ординатуре, 36,4% его сделали не окончательно, а 13,6% так и не смогли с ним определиться.

Изучение влияния трудоустройства студентов-старшекурсников на их успеваемость во время очного обучения показало, что до принятия решения о работе в качестве среднего медицинского и фармацевтического персонала на должностях, не связанных с медицинской деятельностью, периодически уже работали 35,5% респондентов. При этом 25,5% обучаемых не исключают, что работа незначитель-

но снизит качество их учебы. Занятость на работе может повлиять и на участие в научной работе. Из общего числа опрошенных только 37,3% занимаются в студенческих научных кружках, не занимаются — 25,5%, занимались раньше, но бросили — 8,1%, планируют заниматься — 29,1%.

Общепризнанно, что освоение практических навыков, которые относятся к деятельности среднего медицинского и фармацевтического персонала, пригодится в практической деятельности любого врача и провизора, особенно при работе в сельской местности, в военном здравоохранении или отдаленных регионах. Однако, среди всех респондентов около 4/5 планируют после окончания учебы остаться в Москве, в т. ч.: клиницистами (провизорами) — 65,5%, организаторами здравоохранения — 5,4%, врачами-исследователями или преподавателями 7,3%; врачом (провизором) в другом городе согласны работать — 11,8% лиц; затруднились ответить на данный вопрос — 10% студентов; деятельность в сельской местности на момент опроса никого не привлекала.

## ВЫВОДЫ:

1. Работа студентов-старшекурсников на должностях среднего медицинского и фармацевтического персонала во время учебы в вузе является важным фактором их профессиональной ориентации и совершенствования практических навыков.

2. К экзамену целесообразно допускать, в первую очередь, лиц успешно осваивающих учебные программы, активно занимающихся в студенческом научном кружке, планирующих свою трудовую деятельность в сельской местности или отдаленных регионах, а также испытывающих материальные трудности.

3. Вопрос о допуске студентов-старшекурсников к работе целесообразно ежегодно обсуждать на учебно-методических советах факультетов образовательной организации с привлечением студенческого актива.

## Список литературы

1. Глыбочко П.В. Обеспечение инновационного характера непрерывного медицинского образования качественно нового уровня // *Медицинское образование и вузовская наука*. 2012; 2: 4-7.  
[Glybochko P.V. Providing innovative nature of continuing medical education of a qualitatively new level. *Meditsinskoe obrazovanie i vuzovskaya nauka*. 2012; 2: 4-7.]
2. Есауленко И.Э., Болотских В.И., Зуйкова А.А., Есина Е.Ю. Инновационные технологии обучения в системе непрерывного профессионального развития // *Медицинское образование и вузовская наука*. 2014; 1: 120-122.  
[Esaulenko I.E., Bolotskikh V.I., Zujkova A.A., Esina E.Yu. Innovative learning technologies in the system of continuous professional development // *Meditsinskoe obrazovanie i vuzovskaya nauka*. 2014; 1: 120-122.]
3. Коломиец О.М., Фокина М.А., Егорова Е.С. Психолого-педагогические условия повышения уровня подготовки студентов медицинских вузов // *Сеченовский вестник*. 2012; 3(9): 61-65.  
[Kolomiets O.M., Fokina M.A., Egorova E.S. Psychological-pedagogical conditions of the improvement of medical students level of knowledge // *Sechenovskiy vestnik*. 2012; 3(9): 61-65.]
4. Свистунов А.А., Шубина Л.Б., Грибков Д.М. Доверие к современному медицинскому образованию // *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2014; 2(16): 41-51.  
[Svistunov A.A., Shubina L.B., Gribkov D.M. Confidence in modern medical education // *Meditsinskoe obrazovanie i professionalnoe razvitie*. 2014; 2(16): 41-51.]
5. Скляревская В.А. Управление мотивацией студентов и преподавателей как средство повышения качества высшего образования // *European social science journal*. 2013; 1(29): 78-83.  
[Sklyarevskaya V.A. Management of the motivation of students and teachers as a means of improving the quality of higher education // *European social science journal*. 2013; 1(29): 78-83.]

УДК 537.8

**О.Е. Баксанский,**  
д.ф.н., ведущий научный сотрудник  
Института философии РАН, профессор кафедры  
теории и технологии обучения в высшей школе  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**А.В. Коржуев,**  
д.п.н., профессор кафедры медицинской и  
биологической физики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**O.E. Baksansky,**  
Doctor of philosophy, leading researcher of the Institute  
of philosophy (RAS), prof. of the chair of theory  
and technology of learning in higher school  
of the I.M. Sechenov First MSMU

**A.V. Korzhuev,**  
Doctor of pedagogics, prof. of the chair of medical  
and biological physics of the I.M. Sechenov First MSMU

## ФИЛОСОФСКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ СЮЖЕТЫ НАУЧНЫХ РЕВОЛЮЦИЙ В ЕСТЕСТВОЗНАНИИ В ОБУЧЕНИИ ФИЗИКИ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ

## PHILOSOPHICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS OF SCIENTIFIC REVOLUTIONS IN SCIENCE IN PHYSICS TEACHING IN MEDICAL SCHOOLS

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Олег Евгеньевич Баксанский, профессор кафедры  
теории и технологии обучения в высшей школе  
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 2, с. 10  
Телефон: 8 (499) 248–06–29  
E-mail: obucks@mail.ru  
Статья поступила в редакцию: 26.03.2015  
Статья принята к печати: 15.04.2015

### CONTACT INFORMATION:

Oleg Evgenievich Baksansky, prof. of the chair of theory and technol-  
ogy of learning in higher school  
Address: 2/10 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991  
Tel.: 8 (499) 248–06–29  
E-mail: obucks@mail.ru  
The article received: 26.03.2015  
The article approved for publication: 15.04.2015

**Аннотация.** В статье предпринята попытка рассмотрения научной революции в физике XVII столетия в контексте идей, выдвинутых и обоснованных в книге западного философа Т. Куна «Структура научных революций». Основное внимание сфокусировано на процессе создания механики Ньютона как антипода механике Аристотеля и системе мира Птолемея. Иллюстрируются такие тезисы Т. Куна, как «смена парадигмы и аномалии», «длительность смены парадигм», «конструктивность научного кризиса», «открытия типа theory induced» и ряд других. Анализируются философские взгляды Ньютона как система.

**Annotatsiya.** The paper attempts to review the scientific revolution in physics of the XVII-th century in the context of the ideas put forward and justified in the book of Western philosopher Thomas Kuhn «The Structure of Scientific Revolutions». The main focus is on the process of creation of Newtonian mechanics as the antipode of the mechanics of Aristotle and Ptolemy system of the world. Illustrating this thesis Kuhn as a «paradigm shift anomaly», «duration of paradigm shift», «constructive scientific crisis», «open-type theory induced» and others. The philosophical views of Newton as a system are analyzed.

**Ключевые слова.** Кризис аристотелевской парадигмы в физике, научная революция, методологическая рефлексия кризисов естествознания, научная парадигма, парадигмальные сдвиги в естествознании, смена парадигмы и аномалии.

**Keywords.** The crisis in the Aristotelian paradigm of physics, the scientific revolution, methodological reflection of crises in natural science, scientific paradigm, paradigmatic shifts in science, a paradigm shift and anomalies.

Современное методологическое знание в качестве средства конкретизации использует в целесообразном формате исторический контекст. Как неопровержимо свидетельствует история математической и физической науки, естественно-на-

учное знание в процессе своего бурного развития часто испытывает кризисы, сопровождающиеся пересмотром основных фундаментальных позиций и подходов к их описанию и исследованию, парадигмальных основ, роли тех или иных предпо-

лочных конструктов новых открытий, отношений зависимости между отдельными фрагментами знания, связанными с переосмыслением выявленных некогда ранее и устоявшихся в сознании научного социума логико-содержательных связей типа «причина — следствие», «повод — феномен», «основание — базирующаяся на нем теория», а также инспирационных, каузальных и системных детерминаций. Рядом авторов эти феномены именуются научными революциями. Историки физики в своих трудах выделяют множество научных революций, различных по силе проявления и длительности, по глубине пересмотра основ науки, по масштабу и по последствиям.

На философском языке все, о чем идет речь, может, с нашей точки зрения, позиционировать конкретные проявления *сущностного подхода*, а более точно, такого его пласта, который связан с клише «*концепт «смысл» как отражение физического знания в зеркале философско-методологической рефлексии*», преломляющим это знание в плоскость выявления глубинных, внутренних связей между феноменами и явлениями окружающего мира, описывающими их фрагментами эмпирического и теоретического знания, а также в плоскость рефлексии того или иного характера их протекания, оперирующей такими категориями, как причинно-следственная обусловленность, каузальная детерминация, инспирационные сюжеты, линейность (нелинейность) наблюдаемых эффектов, проявления лапласовского или вероятностного детерминизма, иллюзорный эффект, распространенное заблуждение, обманчивая простота, преувеличенная сложность и т.п. В нашем случае анализ всех этих фрагментов мы проведем в синтетическом клише, объединяя их термином «научная революция», и обратимся к философской работе сер. XX в., обсуждающей особенности, характерные черты научных кризисов в естествознании — это книга Т. Куна «Структура научных революций» [1].

Наш интерес к этой работе позиционируется в область авторского философского осмысления с точки зрения представленных в ней идей кризисного периода в истории физики, математики и естествознания в целом XVII–го столетия, связанного с именами И. Ньютона, а также с именами Г. Галилея, Н. Коперника и рядом других. Высветим кратко социальную канву данного периода развития науки, проводя философско-методологические параллели на основе идей, высказанных в работе [1].

Прежде всего представляет, с нашей точки зрения, интерес проецирование историко-научного концепта развития физики XVII в. на такие используемые Т. Куном категории, как «нормальная наука» и «аномалия». Первая позиционирует те периоды в науке, когда новые факты, феномены и их теоретическая интерпретация вполне «мирно», корректно

вписываются в существующие теоретические представления и структурно-смысловые ниши, и публицистическим языком эти периоды обозначаются с помощью клише «ровное, спокойное течение процесса», иногда «относительный застой» и им подобными. Вторая есть в некотором смысле антипод первой и соотносится с появлением фактов, не вписывающихся в существующие представления и парадигмы, не получающих адекватной логико-смысловой интерпретации в традиционных системах научных координат, часто ставящих научный мир в тупик. Проявляя динамику обсуждаемого процесса, следует обратиться к приводимой Т. Куном схеме «развития аномалии», включающей предварительное ее осознание научным сообществом, постепенное или мгновенное (иногда случается и такое — комментарий авт.) ее принятие, придание научного статуса (иногда переводящее эту аномалию в этот статус из области ненаучного заблуждения) и последующее логичное вытекающее из предшествующего изменения парадигмальных оснований, смысла понятий и процедур поиска [1].

Раскрывая различные проявления этой динамики в интересующий нас и обозначенный в заглавии статьи период, следует обратить внимание на такой тезис Т. Куна: «...аномалия проявляется только на пороге парадигмы; чем более точна и развита парадигма, тем более чувствительным индикатором она выступает для обнаружения аномалии, что тем самым приводит к изменениям в парадигме», и его продолжение: «...парадигма не может быть отброшена слишком легко... и к изменениям парадигмы приведут только аномалии, пронизывающие научное знание до сердцевины» [1].

Здесь пришло время подробно проиллюстрировать данные положения, обратившись к заявленному в заглавии историческому периоду, и в качестве только что обсужденной парадигмы, на фоне которой «вырисовывается» та или иная аномалия, позиционировать концепцию «устройства мира» Аристотеля. Аристотелевская физика основывалась на доктрине о четырех элементах греческого философа Эмпедокла, подразумевавшей существование четырех основных субстанций: огня, земли, воздуха и воды, соединенных любовью и разделяемых ненавистью. Четыре элемента, «смешанные» в различных пропорциях, создают весь материальный мир; пятой, небесной субстанцией считался эфир. Земля при этом помещалась в центр Вселенной, а все тела падали на землю, естественным образом стремясь к этому центру.

Здесь же следует упомянуть, что одним из компонентов обсуждаемой парадигмы являлась теория Птолемея, — астрометрическая теория, позволявшая достаточно сложным способом предсказать видимое движение планет. Рассматривая Землю как центр Вселенной, теория Птолемея заставляла пла-

неты Луну, Меркурий, Венеру, Солнце, Марс, Юпитер, Сатурн вращаться вокруг Земли и требовала проведения множества громоздких геометрических действий, особенно для объяснения ретроградации планет (видимого с Земли «возвратного» их движения). Кроме того, теория Птолемея не была способна упорядочить планеты в соответствии с их удаленностью от Солнца — она выстраивала планеты по времени, необходимому для прохождения эклиптики. Но таким методом было невозможно определить положения относительно Солнца Меркурия и Венеры — они проходили эклиптику примерно за одно и то же время (за год). Речь идет об аномалии по Куну [1] — совокупности фактов, не вписывающихся в существующую парадигму. Далее, по Т. Куну, следовало *изменение парадигмы* — в данный исторический период таким изменением стала теория Н. Коперника. В своей фундаментальной работе «О вращении небесных тел» ученый предложил «новую астрономию» — с Солнцем в центре Вселенной и вращающимся вокруг него планетами. В отличие от теории Птолемея теория Коперника позволила упорядочить планеты в соответствии с их удаленностью от Солнца, рассчитать радиусы их орбит и оценить периоды обращения вокруг Солнца.

Теперь пришло время вспомнить тезис Т. Куна о том, что «парадигма не может быть отброшена слишком легко» [1]. Иллюстрируя это, отметим, что Коперник основывал свои выводы на теории Аристотеля, оставил в своих рассуждениях неизменной звездную сферу — такой подход не позволил множеству вопросов нерешенными и не позволил смену парадигмы претендовать на то, что это был лишь первый импульс к перевороту существовавшей длительное время концепции мироустройства. Продолжая эту мысль, вспомним о том, что Копернику пришлось в буквальном смысле пробивать дорогу своей идее в науку. Ему пришлось бороться с религиозными канонами и предубеждениями и с научной схоластикой того времени. Сначала против Коперника выступили воинствующие протестанты, поскольку невидимое Солнце в центре Вселенной и вращающаяся вокруг него Земля противоречили Библии. Позже позиция протестантов стала более мягкой, поскольку предположение Коперника было лишь гипотезой, которая могла и не подтвердиться. Однако вскоре последовал взрыв гнева католической церкви и инквизиции: книга Коперника была запрещена, за поддержку идей Коперника Джордано Бруно был сожжен на костре, Галилею едва удалось спастись от такой же участи. Теория Коперника содержала и ряд противоречий — полагая, что планеты движутся по круговым орбитам с постоянной скоростью, он вынужден был неоправданно усложнять свою теорию, чтобы привести ее в соответствие с наблюдаемыми фактами — воистину «парадигма не может быть отброшена слишком легко» [1].

Проследим, как происходила дальнейшая смена геоцентрической парадигмы, основанной на теории Птолемея, содержательной основой которой были взгляды Аристотеля. Лишь спустя три десятилетия после смерти Н. Коперника родился И. Кеплер, которому было суждено продолжить научную революцию (дальнейшую смену парадигмы по Т. Куну). На основе астрономических таблиц, разработанных еще в XVI в. датским астрономом Тихо Браге, Кеплер сформулировал три эмпирических закона, связанных с движением планет. Первые два были опубликованы в книге «Новая астрономия» («Astronomi nova») в 1609 г. Первый закон заменил круговое движение планет вокруг Солнца с постоянной скоростью (Коперник) на эллиптическое, при котором в фокусе траектории находится Солнце. Справедливо, если надо сказать, что по результатам анализа таблиц Браге вырисовывались траектории, не очень существенно отличавшиеся от окружностей (слабо вытянутые эллипсы с осями, различающимися весьма незначительно), однако, принципиальная значимость открытия эллиптических траекторий была велика. Второй закон устанавливал, что планеты движутся в плоскостях, проходящих через центр Солнца, и радиус-вектор планеты за равные промежутки времени «заметает» равные площади. Эти эмпирические выводы достаточно хорошо соответствовали наблюдаемым данным, доступным астрономам того давнего времени.

Спустя примерно 10 лет — в 1619 г. — в работе «Гармония мира» (Harmonices mundi) И. Кеплер публикует свой третий эмпирический закон, устанавливающий связь между периодом обращения планеты вокруг Солнца и радиусом ее орбиты. «Исправленная» законами Кеплера теория Коперника с позиций сегодняшнего дня уже могла претендовать на статус серьезного этапа, значимого шага в изменении аристотелевско-птолемеевской парадигмы, однако никак не на статус завершающего «акта» научной драмы. Хотя бы потому, что не было ясно, что заставляет планеты удерживаться на своих орбитах, какова природа этого феномена.

Претензии на философское позиционирование обсуждаемого этапа в истории физики обуславливают необходимость обратиться еще к одному «действующему лицу» научной драмы, внесшему значительный вклад в «слом» аристотелевско-птолемеевской парадигмы, — это Галилео Галилей. Оценивая его вклад в науку XVII в., академик С.И. Вавилов указывает: «Галилей обладал в изумительной степени даром того, что у нас теперь называют «внедрением» научной истины» [3]. Во все времена без такого дара проникновение новейших научных идей и представлений в научный мир и в социум было крайне затруднено и требовало немало сил и энергии. В 1632 г., пройдя длительную цензуру, выходит в свет главная работа Галилея «Диалог

о двух главнейших системах мира — Птолемеевой и Коперниковой», в которой собраны воедино научные изыскания ученого. С позиций сегодняшнего дня «Диалог...» — популярное пособие, преследующее философско-мировоззренческие цели, в котором взамен учения Птолемея предлагаются обоснования астрономических и механических доводов в пользу учения Коперника. Все рассуждения представляются как результат научных бесед трех венецианских патрициев: Сальвиати, Сагрето и Симпличио (последний «изображал» приверженца взглядов Аристотеля) и комментариев Академика (роль Академика Галилей взял себе), в которых автор подводил итоги дискуссий, делал выводы и т. п.

В процессе «имитированного» диалога Галилей анализирует птолемеевскую концепцию законов окружающего мира и логически подводит читателя к учению Коперника. В начале в сознании и изречениях его героев сосуществуют две теории (и геоцентризм Птолемея, и гелиоцентризм Коперника), а затем, без внутреннего надрыва и «насилия» над прежними убеждениями Галилей приводит собеседников к идеям Коперника. При этом диалогические рассуждения о новом понимании мира построены автором «Диалога...» настолько мастерски, что в итоге вся совокупность логических и геометрических построений, образов и литературных воспоминаний, полемических выступлений и собственных признаний Галилея шаг за шагом ведет читателя к необратимому «освобождению» от аристотелевско-птолемеевских взглядов и (что, конечно, самое главное) — от прежнего стиля научного мышления.

Обоснование справедливости гелиоцентризма в «Диалоге...», осуществленного Галилеем в философском, логическом, риторическом и психологическом ракурсах, обеспечило ему популярность в ученом мире и резкое неприятие со стороны инквизиции. Идеи объективности законов природы, их «существования» независимо от человеческого сознания, бесконечности природы и процесса ее познания, неуловимости материи, механической причинности (сегодня она именуется *механистической*) — поиски причин происходящих в окружающем мире явлений как главной цели научного познания не могли не раздражать церковь и ее представителей, автор подвергался всяческим гонениям. В процессе же нашего обсуждения важно то, что революция в естествознании (процесс смены парадигмы по Т. Куну) «сосуществовала» с революцией во всей системе миропонимания и методологии научного исследования. Анализ работ Галилея приводит к заключению о том, что в них практически впервые в законченной форме сформулированы основы методологии естественно-научного исследования, включающего выдвижение гипотезы, ее экспериментальную проверку и последующее осмысление

результатов эксперимента. При этом многие историки физики сходятся во мнении о том, что Галилей может по праву считаться и автором метода мысленного эксперимента — мощного эвристического приема, который со временем не только не потерял своей значимости, а приобрел качественно новую роль в научном исследовании явлений, многие аспекты которых реальному эксперименту недоступны. В своей книге «Пробирных дел мастер» Галилей подчеркивает, что книга природы «обстоятельно открыта нашему взору, но понять ее может лишь тот, кто сначала научился постигать ее язык и толковать знаки, которыми она написана. Написана же она на языке математики...» [1]. Таким образом, есть все основания утверждать, что Галилей явился основателем экспериментального и математического естествознания, сделав при этом первые шаги по его применению и развитию, и, конечно, осуществил неоценимый методологический вклад в науку, по достоинству оценив диалог как стратегию познания мира. Обсуждения его результатов, и представив конкретный пример диалогического анализа знания.

Вернемся теперь к обсуждаемому этапу научной революции, на котором И. Кеплер сформулировал три эмпирических закона движения планет, не установив той *причины*, которая обуславливает наблюдаемый характер движения планет вокруг Солнца. Отметим далее, что Галилей не ограничивался критикой Аристотеля и Птолемея относительно законов планетного движения, а исследовал и явления вполне земные: так, он установил величину ускорения свободного падения тел вблизи поверхности Земли и доказал ее независимость от массы, размеров и формы тел; доказал, что выпущенные из пушек снаряды движутся по траекториям, близким к параболическим. Однако, установить *причины*, способствующей удержанию Солнцем планет на наблюдаемых орбитах, Галилей не смог. В связи с этим вспомним об одном символическом совпадении: Галилей умер в 1642 г., — как раз в том, в котором родился Ньютон. И установить эту *причину* судьба доверила ему.

Путь Ньютона к открытию этой *причины* был очень долгим и тернистым (вспомним еще раз куновское «...парадигма не может быть отброшена слишком легко»). В 1665–1666 гг. Ньютон начинает усиленно заниматься механикой, начинает изучать круговое (так сказал Коперник!) движение планет и постепенно «выходит» на одно из главных своих утверждений — закон инерции (тело продолжает сохранять состояние движения, если на него не действуют внешние силы — вопреки аристотелевскому утверждению, согласно которому, сила — причина *движения* тела, Ньютон вносит важную поправку: сила не причина самого движения, она — причина *изменения движения*!).

Анализируя движение планет вокруг Солнца, Ньютон устанавливает, что силы взаимодействия планет с Солнцем оказываются обратно пропорциональными квадратам расстояний этих планет от Солнца — в конце концов, это приводит его к мысли о том, что и яблоко (легенды о его падении с дерева как о причине открытия закона тяготения сопровождают творчество и жизнеописание Ньютона и до сих пор), и Луна, удерживаемая Землей на орбите, подчинены одной и той же причине. Мы надеемся, что читателю ясно, что речь идет о силе всемирного тяготения, однако в обсуждаемый момент времени у самого Ньютона все предположения на этот счет были весьма туманными.

Как указывается в работе [8], в 1681 г. Ньютон еще не говорил о том, что сила тяготения действует на все небесные тела. Это следует, например, из его дискуссии с астрономом Дж. Флемстидом — о комете, которую можно было увидеть на небе в ноябре и декабре 1680 г.: поначалу Ньютон считал, что движение комет подчиняется иным законам, нежели движение планет, однако, когда согласно примененному к обсуждавшейся комете (комета Галлея) закону обратных квадратов она в 1682 г. вновь оказалась в поле видимости с Земли, к Ньютону пришла серьезная мысль о том, что и планеты, и кометы подчиняются единому закону тяготения.

В 1684 г. Ньютон отправляет известному астроному того времени Галлею небольшой трактат «Движение тел по орбите» («De motu corporum in orbibus») и в нем доказывает, что сила притяжения, обратно пропорциональная квадрату расстояния между телами, заставляет планеты двигаться под действием притяжения Солнца именно так, как следовало из законов Кеплера — по эллипсам. Это небольшое сочинение содержало зерно дальнейших исследований Ньютона по динамике — в 1686 г. был завершен главный его труд — «Математические начала натуральной философии». Небольшой трактат, который Ньютон послал Галлею, из девятистраничного сочинения превратился в двухтомник, название которого стало содержать всего два слова: «Движения тел» («De motu corporum»). В нем уже содержался закон всемирного тяготения (закон обратных квадратов), стало очевидным, что и пресловутое яблоко, и Луна подчиняются одному и тому же закону. Три основных закона динамики: закон инерции (первый), закон изменения количества движения (второй) и закон действия и противодействия (третий). В 1686 г. Королевское общество одобрило публикацию «Начал...» — «Philosophiae naturalis principia mathematica».

Выражение «натуральная философия» означает то, что сегодня называется традиционной физикой, а клише «математические начала» означают превеличенное внимание ученого к использованию математических методов при объяснении явлений

природы. Так, во введении к третьему тому «Начал...» написано: «В предыдущих книгах я изложил начала философии, не столько чисто философские, поскольку математические, однако, такие, что из них могут быть обоснованы рассуждения о вопросах физических. Таковы законы и условия движений и сил, имеющих прямое отношение к физике. Остается изложить, исходя из тех же начал, учение о строении системы мира» [1]. Говоря простыми словами, новой для того времени была научная методология Ньютона, предполагавшая создание простых математических моделей, которые сравниваются с явлениями природы, в результате этого сравнения возникают новые модельные версии, как правило, усложненные — благодаря Ньютону, математика «вросла» в физическую теорию. Финал смены парадигм (по Т. Куна) наступил: окончательный вариант «Начал...» содержал три тома, в первом содержались три основных закона динамики (была версия, содержащая пять таких законов, однако автору удалось объединить все в них содержащееся до трех законов), ввести понятие массы и обсудить особенности движения под действием центростремительной силы; во втором — механика жидкостей и особенности вязкого трения; в третьем — закон всемирного тяготения.

«Парадигма не может быть отброшена слишком легко...», — эти слова из книги Т. Куна, написанной на несколько столетий позже обсуждаемых событий из мира физики, будь они произнесены на несколько десятков лет раньше, могли бы оказаться пророческими, поскольку от начала «падения» аристотелевско-птолемеевской концепции мира (теории Коперника и Галилея) до завершения парадигмального сдвига прошло очень много времени.

Следующий тезис Т. Куна, который мы хотели бы обсудить, выражает мысль о том, что все изменения, которые приводят к научным открытиям, столь же *деструктивны*, сколько и *конструктивны*. После того, как открытие адекватно осознается научным сообществом, появляется возможность *объяснить более широкую область природных явлений*, нежели ранее, конечно, отбросив некоторые стандартные и ранее принятые подходы и исследовательские процедуры. Обращаясь к цитированной выше работе Т. Куна, находим своеобразное подтверждение этих соображений: «Значение кризисов заключается именно в том, что они говорят о *своевременности* смены инструментов (в широком смысле слова, конечно) ...Банкротство существующих правил означает прелюдию к поиску новых» [1].

Обсуждаемая нами теория Ньютона является одним из подтверждений всего только что сказанного: с ее помощью удалось объяснить приливы и отливы как феномены гравитационного воздействия Солнца и Луны на Мировой океан, а также приплюс

полюсах. Существовавшая и работающая до этого момента теория Декарта предсказывала обратное: планеты, согласно Декарту, должны быть вытянуты с полюсов. Практически этот вопрос мог быть решен измерением длин дуг меридиана у полюсов и на экваторе — Парижская Академия Наук в начале восемнадцатого века снарядила две экспедиции (одну в Лапландию, вторую — в Перу), чтобы измерить эти дуги. Результат свидетельствовал в пользу Ньютона: Земля оказалась приплюснутой с полюсов, Декартова система потерпела поражение.

Растянутость Земли у экватора позволила Нютону объяснить обнаруженное еще греческими учеными предвращение равноденствий — медленное смещение полюса мира по отношению к звездам (этот феномен, открытый, по некоторым источникам, еще Гиппархом, имел значение для составления календарей).

Последним интересным, с нашей точки зрения, тезисом Куна, имеющим отношение к рассматриваемому нами периоду развития физики, является тот, который использует в качестве содержательной основы клише «открытия, индуцированные теорией» (в оригинальных изданиях — «theory induced») [8]. И здесь можно найти множество ярких подтверждающих примеров, связанных с теорией Ньютона. Среди них открытие У. Гершелем в 1781 г. планеты Уран и пояса астероидов между Марсом и Юпитером — расчетные орбиты соответствовали наблюдаемым.

Этот сюжет носил весьма драматический характер — справедливость закона тяготения была установлена на карту, когда на «кончике пера» отрывалась планета Нептун. В 1800 г. в движении Урана были замечены существенные отклонения от наблюдаемых параметров орбиты от теоретических, а в 1830 г. ученые сильно усомнились в справедливости закона тяготения. Спасительным кругом стало предположение о том, что причинами таких отклонений может быть влияние какой-либо не открытой еще планеты, находящейся вблизи Урана и возмущающей его движение. Этой планетой, обнаруженной Адамсом и Леверье, стал Нептун.

Подводя предварительные итоги, следует отметить, что аномалия гораздо позже исследуемого периода в развитии физики теория научных революций Куна явилась одним из интересных примеров продуктивной ретроспективной рефлексии физического периода развития научного знания, «проявила» ряд важных методологических особенностей кризиса физики XVII столетия, позволила перевести в методологический формат ряд характерных для него особенностей, а иногда по новому их осмыслить и углубленно «прочувствовать», соотнести с характерными проявлениями более поздних «научных революций».

Продолжая тему особенностей проявления научных революций, мы считаем необходимым упомя-

нуть о том, что обсуждаемая революция в физике, знаменовавшая собой начало классического этапа ее полноценного развития, происходила одновременно с аналогичной революцией в математике. Ньютон для решения основной задачи механики на основе второго закона динамики ввел понятие бесконечно малой величины и логически связанное с ним понятие производной функции (это скорость ее изменения) — без него решение основной задачи механики для сколь бы то ни было нетривиальных интересных случаев было невозможно. Именно анализ бесконечно малых не хватало ученым того времени (Р. Гуку, Галлею, Рену) для расчета орбит планет. Более того, он понял, что введенные еще Лейбницем понятия дифференциала и интеграла могут использоваться не только для решения частных алгебраических и геометрических задач (нахождения уравнения касательной, экстремумов функций, площадей), но и бесконечного множества других, по большей части связанных с механикой, и из набора математических частных случаев сформировал полноценную область математического знания, сегодня имеющему математическим анализом.

Как отмечают исследователи творчества Ньютона [9], он построил цельную систему мира, что превратило его в самого успешного из всех ученых своей эпохи, конечно). Как заметил известный математик Лагранж, «систему мира можно открыть лишь один раз», и этим открытием Ньютон был обязан великолепному владению математикой. Мы не можем здесь пройти мимо высказывания занимавшегося изданием математических трудов Ньютона Д.Т. Уайтсайда: «Никогда не стоит забывать, что Ньютон представлял математику сундуком с инструментами истины, видел в ней внутреннюю красоту и мощь, независимые от внешних наблюдений (скрытые от неискушенного пользователя). В те времена не было в мире математики ученого более талантливого, более осведомленного; никто не был таким способным в алгебре, таким искусным в геометрии, достойным и знающим все тонкости анализа бесконечно малых» [3].

Обсуждая выше теорию структуры научных революций Т. Куна, мы касались тезиса о том, что научное сообщество, как правило, не сразу принимает «аномалии» (по Куну) как полноправные элементы научного знания; долгое время куновская парадигма, которую пытается свергнуть та или иная аномалия, стремится удержать свои позиции. Так, например, известные даже непосвященному в естествознание читателю ученые Х. Гюйгенс и Г. Лейбниц критиковали ньютоновские представления о бесконтактном характере всемирного тяготения, о возможности его действия на расстоянии. Г. Лейбниц в письме, датированном 1715 г., писал, в частности: «...Я всем существом поддерживаю экспериментальную философию, но господин Ньютон

сильно от нее отдалился, заявляя, что любая материя имеет вес — или что каждая часть материи притягивает другую, и конечно, это не доказано экспериментально» [1]. По-видимому, речь шла о том, что Ньютон, описав математически действие закона тяготения, оказался не в силах открыть тайну физической природы тяготения. Для не знакомого с физикой читателя отметим, что на сегодня существует четыре типа фундаментальных взаимодействий в природе: электромагнитное, гравитационное, ядерное и слабое. Для всех этих взаимодействий уверенно работают обменные механизмы (обмен элементарными частицами): электромагнитное взаимодействие есть обмен фотонами, ядерное — обмен пи-мезонами Юкавы; а для гравитационного такой обменный механизм (обмен гравитонами) во всех деталях не ясен, и на сегодняшний день возможности экспериментального подтверждения многих теоретических гипотез пока ограничены.

Концентрируя изложение вокруг научных революций в естествознании, нельзя не сказать о дальнейшей научной судьбе новой для XVII в. парадигмы и не коснуться в связи с этим ньютоновского понимания таких фундаментальных категорий философии, как пространство и время. Это сегодня в философии именуется концепцией абсолютного пространства и абсолютного времени. Согласно этой концепции, пространство — вместитель для планет и звезд, движущихся под действием сил гравитации; при этом существующие в пространстве тела не могут как-то его изменить. Точно так же физические материальные объекты не в состоянии изменить и время, которое так же, как и пространство, абсолютно и течет независимо от них. В связи с этим куновская идея «смены парадигм» не прошла стороной и теорию Ньютона. По части абсолютности пространства и времени, независимости их существования от физических объектов механика великого классика семнадцатого столетия была поставлена под сомнение в начале двадцатого века — А. Эйнштейном, издавшим специальную теорию относительности, в которой одним из важнейших смысловых акцентов была теснейшая связь пространства и времени, а затем и общую теорию относительности — синтетическую теорию пространства, времени и тяготения. Последняя в качестве научно-популярного бренда использует искривление луча света (отклонение от прямой) в сильном поле тяготения массивных звезд, черных дыр и других космических объектов.

Начало двадцатого столетия пыталось свергнуть с занимаемого пьедестала теорию Ньютона и в другом ракурсе — при переходе от макромира к микромиру (атомы, молекулы, элементарные частицы). Сначала это свержение выразилось в создании полуклассической теории Н. Бора, не порывавшей до конца с механикой Ньютона, а затем, после убеж-

дения в неправоте такого соединения, в создании принципиально иной научной парадигмы — квантовой механики.

Однако — и на этом следует сделать особый акцент — «смена парадигмы» классической физики на рубеже девятнадцатого и двадцатого столетий принципиально отличалась от смены геоцентрической системы мира на гелиоцентрическую со всеми сопутствующими событиями, подробно описанными в первой части статьи [2]. Если гений Ньютона убедительно доказал *ошибочность* системы мира Аристотеля и Птолемея, их несоответствие реально происходящему (в том и заключалось, если говорить кратко, научная революция семнадцатого века), то создатели теории относительности лишь *ограничили* механику Ньютона *в научных пределах*, в области применимости, признав ее полное право продолжать функционировать для объектов, движущихся со скоростями «обычными», значительно меньшими скорости света (или сменив для окосветовых скоростей). Точно так же ограничили в правах классическую ньютоновскую механику и создатели квантовой механики, запретив ей работать в масштабах микромира, но оставив полное право описывать макроскопические объекты. Это выразилось даже в формулировке и в итоге признании в физике принципа соответствия, допускающего предельный переход от новой теории — назад к старой, когда класс участвующих объектов и процессов это позволял. Таков был научный гений Ньютона, настолько мощными были созданные им интеллектуальные продукты!

Анализируя научный гений Ньютона, нельзя (хотя бы для полноты картины) не принять во внимание мнения его биографов, развенчивающих представления о Ньютоне как о гении-отшельнике, прячущемся от мира в своей комнате в Кембридже, чрезвычайно сосредоточенного на научных исследованиях. Благодаря им сегодня можно нарисовать более полный и разносторонний портрет ученого. Огромное количество его рукописей подтверждают, что он посвящал свое время не только науке — он пытался постигнуть алхимию и найти аргументы, которые могли бы укрепить его в арианском вероучении.

Если еще относительно недавно многое из жизни и мировоззрения Ньютона было закрыто от широкой публики, то 13 июля 1936 г. такая возможность появилась — на аукционе «Сотбис» были выставлены 332 лота из коллекции Портсмута, включавшие рукописи Ньютона, его переписку и ряд личных вещей. После Второй Мировой войны началось интенсивное изучение трудов и личности Ньютона. Оно, в частности, показало, что в 1669 г. Ньютон отправился в Лондон, чтобы купить собрание сочинений по алхимии и оборудование для экспериментов (печи, котлы, реторты, реактивы). Стало известно, что наставником Ньютона по части алхимии был

известный химик и физик Р. Бойль, который сам наряду с занятиями наукой занимался и алхимией, не скрывал своих интересов и верил в возможность превращения металлов в золото и возможность найти философский камень.

Интерес Ньютона к алхимии заставил его пройти первый теоретический этап обучения: он прочитал много книг и рукописей, также посвятил много времени экспериментам, оборудовав для этого специальную комнату в Тринити-колледже. Из обнародованных рукописей стало ясно, что увлечение алхимией было столь сильным, что Ньютон пренебрегал даже вредом для здоровья, и это дало результаты: долго работая с токсичными испарениями серебра и ртути (!), полностью отдаваясь этой деятельности, иногда пренебрегая даже сном, тщательно и скрупулезно экспериментируя, в 1693 г. Ньютон испытал сильный нервный срыв. В записях, относящихся к обсуждаемому периоду времени, можно найти тексты, далекие от науки. Например: «Я усовершенствовал идеальный раствор. Две одинаковые соли восходят к Сатурну. Затем он — к камню и, соединенный с тягучим Юпитером, также создает ...и пропорцию, такую, что Юпитер хватается посох. Затем орел поднимается к Юпитеру. Оттуда Сатурн может соединиться без солей в желаемых пропорциях. Затем ртуть сублимируется, и соли аммиака ударяют по шлему, и ртуть восходит ко всему» [1]. Сегодня подобные записи на фоне всего сделанного Ньютоном в науке вызывают некоторое недоумение и замешательство, хотя следует признать как факт, что алхимические опыты оказались полезными Ньютону, когда он стал главой монетного двора.

Опубликованные рукописи свидетельствуют и о необычайной религиозности Ньютона — опубликованные рукописи посвящают читателей в его занятия теологией и библейской историографией. Возглавив лукасовскую кафедру, ученый начал всеобъемлющее изучение библейских текстов, которое вскоре превратило его в приверженца арианства: он верил, что из трех персонажей христианской Троицы — Отца, Сына и Святого Духа — только один отец имел божественную природу. Ньютон убеждался, что Троица была ошибочной догмой, и что не существует второго Бога, кроме Бога-Отца. Он тщательно изучил Библию в поиске всех возможных ошибок и расхождений с первоначальным вариантом, которые позволили обосновать догму Троицы, — для этого Ньютон выучил греческий язык и немного иврит.

Этим не ограничивался интерес Ньютона к религии — на теологические темы он написал многие тысячи страниц. Его исследования включали детально описанные сюжеты пророчеств, описаний предметов культа, разных священных текстов.

С позиций сегодняшнего дня достаточно трудно полностью реконструировать те смыслы и внутренние мотивы, которые обусловили столь противоречивую (по современным меркам) палитру увлечений. За безупречной и успешной научной карьерой от молодого лукасовского профессора в Кембридже до члена парламента Англии, от скрупулезного чиновника казначейства до всемогущего президента Королевского научного общества, скрывается тайна, которую мы лишь попытались немного приоткрыть.

### Список литературы

1. Кун Т.С. Структура научных революций / пер. с англ. яз. М. «Мир». 1966.  
[Kuhn T.S. The Structure of Scientific Revolutions / transl. from English. М. «Мир». 1961.]
2. Баксанский О.Е., Коржуев А.В. «В структуре мироздания идея смысла...»: электрон, атом, ядро. Историко-философские сюжеты физики на рубеже столетий. М. «ЛЕНАНД». 2014.  
[Baksansky O.E., Korzhuev A.V. «In the structure of the universe looking for the meaning...»: electron, atom, the nucleus. Historical and philosophical subjects of physics at the turn of the century. М. «ЛЕНАНД». 2014.]
3. Вавилов С.И. Собрание сочинений. Т. 3. М. «Наука». 1956.  
[Vavilov S.I. Collected Works. Vol. 3. М. «Наука». 1956.]
4. Наука. Величайшие теории: Вып. 2: Самая притягательная сила природы. Ньютон. Закон всемирного тяготения / Пер. с исп. А.Д. Гуардено. М. «Де Агостини». 2015.  
[Science. The great theories: Vol. 2: The most attractive force of nature. Newton. The law of gravity / transl. from Spanish by A.D. Guardeno. М. «De Agostini». 2015.]
5. Gleick J. Isaac Newton. Barcelona, RBA. 2005.
6. Дирак П.А.М. Лекции по квантовой теории поля / пер. с англ. яз. М. «ЛЕНАНД». 2011.  
[Dirac P.A.M. Lectures on Quantum Field Theory / transl. from English. М. «ЛЕНАНД». 2011.]
7. Kuhn T.S. The function of measurement in modern physical science. «Isis». 1961.
8. Баксанский О.Е., Коржуев А.В. Кризис классической парадигмы в физике. М. «ЛЕНАНД». 2014.  
[Baksansky O.E., Korzhuev A.V. The crisis of the classical paradigm in physics. М. «ЛЕНАНД». 2014.]

УДК 004.81:004.9

**О.Е. Баксанский,**  
д.ф.н., ведущий научный сотрудник Института  
философии РАН, профессор кафедры теории  
и технологии обучения в высшей школе  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**И.А. Емелин,**  
к.ф.н., преподаватель Школы юного филолога  
МГУ им. М.В. Ломоносова

**O.E. Baksansky,**  
Doctor of philosophy, leading researcher of the Institute  
of philosophy (RAS), prof. of the chair of theory  
and technology of learning in higher school  
of the I.M. Sechenov First MSU

**I.A. Emelin,**  
PhD, lecturer of the School of young philologist  
of the M.V. Lomonosov MSU

## ПРОБЛЕМА СИНТЕЗА ЗНАНИЙ И NBICS-КОНВЕРГЕНЦИИ (МИРОВОЗЗРЕНЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

## A SYNTHESIS OF KNOWLEDGE AND THE NBICS-CONVERGENCE (WORLDVIEW ASPECT)

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Олег Евгеньевич Баксанский, профессор кафедры  
теории и технологии обучения в высшей школе  
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 10  
Телефон: 8 (499) 248–06–29  
E-mail: obucks@mail.ru  
Статья поступила в редакцию: 11.04.2014  
Статья принята к печати: 25.04.2015

### CONTACT INFORMATION:

Oleg Evgenievich Baksansky, prof. of the chair of theory and technol-  
ogy of learning in higher school  
Address: 2/10 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119991  
Tel.: 8 (499) 248–06–29  
E-mail: obucks@mail.ru  
The article received: 11.04.2014  
The article approved for publication: 25.04.2015

**Аннотация.** Рассмотрена взаимосвязь информационных, нано-, био-технологий с когнитивными науками, определены ее методологические и философские предпосылки. Данные технологии не развиваются в изоляции, а активно влияют друг на друга. Подобное явление взаимоусиления технологий получило название NBICS-конвергенции. Благодаря NBIC-конвергенции появляется возможность качественного роста возможностей человека.

**Annotation.** The interrelation of information, nano-, bio-technologies with cognitive sciences is viewed, defined its methodological and philosophical background. These technologies do not develop in isolation, but actively interfere with each other. This phenomenon of mutual reinforcement in technologies has been called «NBICS-convergence». Through NBICS-convergence there is an opportunity of qualitative growth of human capabilities.

**Ключевые слова.** NBICS-конвергенции, нанотехнологии, философские и мировоззренческие предпосылки.

**Keywords.** NBICS-convergence, nanotechnology, philosophical and ideological background.

*...У человеческого ума есть пути и средства для того,  
чтобы плодотворно работать над проблемою  
сочетания учений о высших и низших  
сторонах мира в целостное единство*  
(Н.О. Лосский)

### ВВЕДЕНИЕ

Возникновение новых наук (биофизики, биохимии, биогеофизики, астробиологии и др.) на современном этапе дало толчок развитию интереса к

проблеме синтеза знаний (греч. synthesis — «соединение»), нахождения универсальных научных моделей, точных стандартизированных методов научного изучения.

Постепенно стали выявляться не только сильные, но и слабые стороны специализации знаний. Феноменологическое множество отдельных ответвлений научных дисциплин не устранило стремления к нахождению полиморфизма различных теорий, методологических основ, объединяющих на общих основаниях те или иные направления. А. Эйнштейн

отметил наличие важного философско-антропологического аспекта данной проблемы: «Специализация во всех областях человеческой деятельности, несомненно, привела к невиданным достижениям, правда, за счет сужения области, доступной отдельному индивидууму» [1].

Аналитические и синтетические тенденции в области научного знания существовали издавна, обнаруживали различное соотношение в те или иные исторические периоды и эпохи.

Так, в Античности у Платона (427-347 гг. до н. э.) и Аристотеля (384-322 гг. до н. э.) находим суждения относительно разновидности знания и первую классификацию наук.

В «Государстве» Платона содержится характеристика таких наук, как арифметика («искусство счета», «созерцание природы чисел»), геометрия, астрономия, где «небесным узором надо пользоваться как пособием для изучения подлинного бытия» [2]. При их различных свойствах все они оцениваются с единой точки зрения: по их способности уводить нас от мира чувственных ощущений к идеальному миру идей, служить анамнезису и диалектическому знанию. Сфера чувственного опыта противопоставлялась философом достоверному знанию науки.

В «Метафизике» Аристотеля говорится, что «всякая наука имеет своим предметом то, что существует вечно или в большинстве случаев», «предмет науки — необходимое», «всякое определение и всякая наука имеют дело с общим» [3]; тем самым этот вид знания выходит за пределы чувственного восприятия и открывает причины явлений. Впервые Аристотель выделил три рода наук: теоретические, практические и творческие. Относительно теоретических наук он добавляет различие познающего субъекта и познаваемого объекта. И хотя все науки у Стагирита несводимы друг к другу, а тем более нет некоей «общей» науки, но в то же время в его рассуждениях заметно влияние Платона, а именно — положения последнего о едином их качестве, позволяющем переноситься в мир идеальных образов и представлений. Созвучны платоновским суждениям и идея всеобщего органа познания (др.-греч. *organon* — «орудие», «инструмент»). Отметим, что Аристотеля привлекали вопросы естествознания («Физика», состоящая из 8 книг, «О возникновении и уничтожении», «История животных» и др. соч.), а сам он происходил из семьи врача.

В Средние века в период схоластики существовало стремление придать разнообразному спектру научных тем и их многообразию общий смысловой вектор, что реализовалось на практике в создании особого жанра исследовательской литературы, которое известно под именем «суммы» (от лат. *summa* — «итог»). Так, суммы Фомы Аквинского («Сумма против язычников», 1259-1264, «Сумма

теологии», 1265-1273) характеризуются как охватом фундаментальных, общеполитических проблем, так и проникновением в суть предельно конкретных вопросов (напр., анализ человеческих состояний, в т. ч. экстатического, других психических явлений (сна, предсказания будущего и т. д.)).

Антисхоластицизм, который проявился у представителей эпохи Возрождения (и в частности, у Ф. Бэкона (1561-1626)), не отменил возможности нахождения целостного подхода к научному знанию. В трактате «О достоинстве и приумножении наук» (1623) сопоставление качеств и свойств физики и метафизики переходит у английского философа в определение «всеобщей науки» («*scientia universalis*»), «общей матери всех наук», как он называет метафизику (т. е. «то, что после физики») [5]. Однако метафизика Бэкона все же не вбирает в себя физику, поскольку в основе каждой из наук лежат разные причины бытия и знания («материальная», «действующая» — физики, «формальная», «целевая» — метафизики).

В XVI-XVIII вв. возникает потребность выявить универсальные составляющие научного знания (*mathesis universalis* — «общее знание»). У Г.В. Лейбница (1646-1716) появляется желание логически вывести всю систему знания из «первых истин», используя «великое искусство» комбинаторики («Об искусстве комбинаторики», 1666). При этом философ выделяет понятие «универсальной характеристики» — универсальный способ исчисления, дающий возможность обосновать истинность любых суждений; от принципов «универсальной науки», по его мнению, «в наибольшей степени зависит благополучие человечества» [6]. Свою работу Лейбниц связывал с продолжением идей Декарта относительно всеобщего метода приобретения достоверного знания<sup>1</sup>.

Эпоха романтизма обновила представления о целостности знания, представив образцы синтетического наукоучения. Так, например, натурфилософия Ф.В.И. Шеллинга напоминает умозрительную физику, поскольку она «полагает природу (не как продукт, но как продуктивность и продукт одновременно) в качестве самостоятельной» [7]. Понимание природы как бессознательного духовного начала («интеллигенции») — в отличие от сознающего себя человека — разрушало механистическое представление о ней (в космогонии Канта, например, действуют лишь механические полярные силы

<sup>1</sup> В отечественной философской традиции принято связывать с Лейбницем сближение геометрии с физикой через закон непрерывности движения в природе: «Каким образом в геометрии всех линий и фигур ведения рождаются движением непрерывным и как в правильных линиях все так между собою соединяется, что одной причине можно вывести из другой, таким образом и в физических вещах все перемены и все превращения из одного состояния в другое совершаются непрерывным порядком» [7].

притяжения и отталкивания). Шеллинг видит в природе диалектическое и динамическое единство противоположностей объекта и субъекта. Принцип раздвоения на противоположности философ распространяет и на чувственные ощущения, т. к. в основе всякого раздвоения — единый источник живой силы. Великий организм природы изначально целостен, потому что он одухотворен, у него есть «мировая душа» (*die Weltseele*). Подступиться к познанию «мировой души» невозможно с помощью аналитического разложения целого; формированию представления о неделимом целом связывалось с эстетической способностью.

Новалис (1772-1801), получивший естественнонаучное образование, создает свою натурфилософию, которая отразилась в художественной концепции романа «Генрих фон Офтердинген» (1799-1800). Основная черта нового подхода — субъект не полностью противопоставлен объекту, он как бы «растворяет» чужое / чуждое бытие в своем, при этом основная умственная операция — прием аналогии, «лестница подобий», по ступеням которой герой стремится взобраться для постижения абсолютного. Новалис перенял у Шеллинга продуктивную для романтизма идею полярности противоположных начал, неразрывно связанных друг с другом. Дискретность внешних явлений природы и одновременно ее внутренняя стихийная первоначальная общность составляли центральное противоречие мира, тайну, загадку для Новалиса. Целостность мира (формула «мир как симфония») поддерживается еще и тем обстоятельством, что «я» и универсум принадлежат конечному воссоединению. На гносеологическом уровне происходит стирание граней между философией, наукой и искусством — все есть спонтанное выражение целостного переживания бытия, лишенного односторонности (рациональное и интуитивное сливаются воедино). Взаимообусловленность сущности и имени (в природе разбросаны иероглифы и иные загадочные знаки), обратимость означающего и обозначаемого языкового знака, референта и денотата (при особой роли сигнификата), позволяет по аналогии трансформировать реальность в мистическую невыразимость посредством слов сокрытой сущности мира. Заметен интерес Новалиса к опыту и наследию Парацельса (1493-1541), в учении которого говорится о том, что каждая частица природы одухотворена и общая душа мира (*anima mundi*) состоит из огромного числа таких частиц (ср.: монады у Лейбница, субстанциальный деятель Н.О. Лосского и др.).

«Примирение», снятие определенных противоречий между естественно-научным и гуманитарным познанием дало возможность философам-романтикам выступить за синтез всех видов знания и определить тем самым новые тенденции в естественных науках.

Так, Стеффенс свою работу «Приложение к естественной истории Земли» решает посвятить И.В. фон Гете. У немецких ученых — анатома Кароса и врача Окена — выявляются развитые органические представления о целокупности исследуемых явлений, неотделимости их от общего органического целого. (Данные представления оказали существенное влияние на взгляды и убеждения некоторых отечественных ученых нач. XIX в. — напр., Д.М. Велланского («Проллюзия к медицине как основательной науке» (1805), «Биологическое исследование природы в творящем и творимом ее качестве, содержащее основные начертания всеобщей физиологии» (1812)).

Швабский романтик Ю. Кернер (1786-1862), изучавший медицину в Тюбингенском университете, написал несколько медицинских работ, в которых исследовал влияние себаценовой кислоты на животный организм. Для его сочинений характерен интерес к «тайнам природы», животному магнетизму, сомнамбулизму (см., напр., «*Die Geschichte zweier Somnambulen*» (1824)).

Английский естествоиспытатель, физик, химик Дж. Дальтон (1766-1844) создал описание дефекта зрения, которым страдал сам («цветовая слепота»), позднее этот недуг был назван именем исследователя. Индивидуальная судьба ученого нерасторжимо связана с историей его исследований и открытий (которых было немало: закон парциальных давлений, закон равномерного расширения газов при нагревании, Дальтон ввел в научный обиход понятие «атомного веса» и мн. др.).

Таким образом, философская антропология, осмысляющая человека, его сущность и природу, и естественно-научная, медицинская антропология, определяющая место человека в мире живых существ, изучающая его организацию, телесную структуру (анатомия, физиология, учение о расах и др.), в эпоху романтизма сближаются под знаком общности знания и вписываются в единую научную картину мира. Различные дуалистические модели («я» и «не-я» (Фихте), сознательного и бессознательного (романтизм, психоанализ), природы и мирового духа (Гегель), воли и представления (Шопенгауэр), жизни и духа (Л. Клагес), сущности и существования (экзистенциализм)), многочисленные попытки теоретического обобщения научных принципов, предпринятые в XX в. (Поппер, Кун, Лакатос), стремление отдельных философов прошлого (Бэкон, Декарт, Лейбниц) найти универсальные формулы для достижения непротиворечивых знаний, — все это способствует развитию сложного комплекса идей, создает предпосылки для объединения науки, философии и искусства для достижения полноты понимания действительности.

В России одним из первых вопрос о целом знании поставил Вл. Соловьев, причем он говорил о

синтезе науки, философии и теософии с целью восстановления потерянной целостности человека, его высших творческих и созидательных способностей, а также достижения всеединства мира. Он подчеркивал связь философской антропологии с эмпирическим знанием природных явлений, что обеспечивало корреляцию рациональной философии, положительной науки и теософии [10]. При этом на философское творчество Соловьева повлияли концепции Я. Беме, Ф. Шеллинга, Э. Сведенборга и др.

### **МИРОВОЗЗРЕНЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПОРОЖДАЕМЫЕ NBICS-КОНВЕРГЕНЦИЕЙ**

NBIC-конвергенция имеет не только огромное научное и технологическое значение. Технологические возможности, раскрывающиеся в ходе NBIC-конвергенции, неизбежно приведут к серьезным культурным, философским и социальным потрясениям. В частности, это касается пересмотра традиционных представлений о таких фундаментальных понятиях, как жизнь, разум, человек, природа, существование.

Исторически эти категории формировались и развивались в рамках достаточно медленно изменяемого общества. Поэтому данные категории корректно описывают только явления и объекты, не выходящие за рамки знакомого и привычного. Пытаться использовать их с прежним содержанием для описания нового мира, создаваемого на наших глазах с помощью технологий конвергенции, нельзя — точно так же, как нельзя применять неделимые, неизменные атомы Демокрита для описания термоядерного синтеза.

Возможно, что от основанной на повседневном опыте определенности человечеству предстоит перейти к пониманию того, что в реальном мире не существует четких границ между многими считавшимися ранее дихотомичными явлениями. Прежде всего, в свете последних исследований теряет свой смысл привычное различие между живым и неживым. Начиная с Демокрита, философы затрагивали проблему сходства и различия живого и неживого. Впрочем, долгое время эта проблема рассматривалась преимущественно с идеалистических или даже эзотерических позиций.

Ученые-естествоиспытатели достаточно давно столкнулись с этой проблемой (еще Ламарк описывал различия между живым и неживым). Так, вирусы обычно не относят ни к живым, ни к неживым системам, рассматривая их как промежуточный по сложности уровень. После открытия прионов — сложных органических молекул, способных к размножению, — граница между живым и неживым стала еще более размытой. Развитие био- и нанотехнологий грозит полностью стереть эту грань. Построение целого спектра функциональных систем

непрерывно усложняющейся конструкции (от простых механических наноустройств до живых разумных существ) означает, что принципиальной разницы между живым и неживым нет, есть лишь системы, в разной степени обладающие характеристиками, традиционно ассоциирующимися с жизнью.

Также постепенно стирается различие между мыслящей системой, обладающей разумом и свободой воли, и жестко запрограммированной. В нейрофизиологии, например, уже сформировалось понимание того, что человеческий мозг является биологической машиной: гибкой, но, тем не менее, запрограммированной кибернетической системой. Развитие нейрофизиологии позволило показать, что человеческие способности (такие как распознавание лиц, постановка целей и т. п.) носят локализованный характер и могут быть включены или выключены вследствие органических повреждений определенных участков мозга или ввода в организм определенных веществ.

Уже сейчас живые существа создаются «искусственно»: с помощью генной инженерии. Недалек тот день, когда станет возможным создавать сложные живые существа (в т. ч. с помощью нанотехнологий) из отдельных элементов молекулярных размеров. Помимо расширения границ человеческого творчества, это неизбежно будет означать трансформацию наших представлений о рождении и смерти.

Одним из следствий таких возможностей станет распространение «информационной» интерпретации жизни, когда ценность будет представлять не только материальный объект (в т. ч. живое существо) как таковой, но и информация о нем. Это приведет к реализации сценариев т. наз. «цифрового бессмертия»: восстановления живых разумных существ по сохранившейся информации о них. Такая возможность до недавней поры рассматривалась только писателями-фантастами. Но в 2005 г. компанией «Hanson Robotics» был создан робот-двойник писателя Филиппа Дика, воспроизводящий внешность писателя с загруженными в примитивный мозг-компьютер всеми произведениями писателя. С роботом можно разговаривать на темы творчества Дика. Возможно, что в перспективе человек будет считаться живым в различной степени в зависимости от сохранности информации о нем, полученной с помощью психологических опросников или записывающих устройств.

Пересматривать также приходится и само понятие «человек». Сначала с появлением абортов, а потом и в связи с развитием биотехнологий человечество столкнулось с такими проблемами как определение момента возникновения человеческой жизни. Встал вопрос о применимости понятия «человек» к эмбриону на разных стадиях его развития.

По мере перестройки человека вопрос о границах «человечности» встанет еще не раз.

Относительно просто этот вопрос решается, когда мы улучшаем наличествующую на данный момент природу человека (медицина, протезирование, очки и пр.). Несколько сложнее дело обстоит с преобразованием, модификацией человека. Исторически сложилось, что верхней границы «человечности» нет. Возможно, что — ввиду ее неактуальности до последнего времени — теме определения границ «человечности» уделяли мало внимания. Но если человек сознательно приобретет нечто, ранее людям не свойственное (жабры, например), и откажется от свойственного (легкие, в данном случае), можно ли говорить о «потере человечности»? Единственным разумным решением подобных вопросов представляется заключение о том, что «человек» — это всего лишь удобный термин, который мы придумали для отображения привычного для нас мира.

Как мы видим, точно так же, как с традиционными дихотомиями живое / неживое, разумное / неразумное, существование границы между человеком и не-человеком может быть также подвергнуто сомнению.

В качестве примера относительности понятия разумного можно привести идеи, планы и достижения по т. наз. «возвышению» («апифтингу») животных. Существует немало данных, говорящих о том, что при адекватном воспитании некоторые животные (прежде всего, высшие приматы, возможно, и дельфины) проявляют необычайно высокие способности. Обеспечить животных соответствующим воспитанием и образованием может стать этически необходимым для человека на определенном этапе его развития. При подобном развитии событий такие животные смогут считаться разумными, а значит, грань между человеком (разумным) и животными станет не столь явной. Аналогичным образом развитие гуманоидных роботов и наделение их искусственным интеллектом приведет к стиранию границ между человеком и роботом.

Столь же неоднозначным является вопрос, что же в будущем будут называть природой. Представление о человеке как небольшом, слабом существе в большом, враждебном и опасном мире неизбежно изменяется по мере того, как человек получает все больший контроль над миром. С развитием нанотехнологий человечество потенциально может взять под контроль любые процессы на планете. Нанотехнологии дают неограниченные производственные возможности, а значит, наномашин могут быть распространены по всему объему планеты Земля. Искусственный интеллект может эффективно управлять всей совокупностью наномашин. Существующие проекты глобальной защиты, такие как «NanoShield», предлагают определенный уровень контроля для целей обеспечения безопасности, но

функции подобной системы могут быть расширены для обеспечения тотального контроля за всеми процессами на Земле.

Что будет при этом являться «природой», где будет находиться «природа», да и вообще — существует ли «природа» на планете, где нет места масштабным случайным явлениям, где постоянно контролируется все — от глобальной погоды до биохимических процессов в отдельной клетке? Здесь проглядывает стирание еще одной дихотомии: искусственное / естественное.

Столь же непривычно в свете развития NBIC-конвергенции видоизменяется понятие существования какого-то объекта. Первым шагом на пути трансформации философской категории существования будет «информационный» взгляд на объекты (в чем-то схожий с платонизмом). Если с точки зрения сторонних наблюдателей нет разницы между физическим существованием объекта и существованием информации о нем (как в случае с компьютерной симуляцией или восстановлением объекта по информации о нем), то возникает вопрос: следует ли придавать особое значение физическому существованию носителя информации? Если нет, то какой объем информации должен сохраняться и в какой форме, чтобы можно было говорить о существовании информационном?

Развитие NBIC-технологий может стать началом нового этапа эволюции человека — этапа направленной осознанной эволюции. В этом проявляется трансгуманистический характер NBIC-конвергенции. Особенность направленной эволюции, как явствует из названия, заключается в наличии цели. Обычный эволюционный процесс, основанный на механизмах естественного отбора, слеп и направляется лишь локальными оптимумами. Искусственный отбор, осуществляемый человеком, направлен на формирование и закрепление желаемых признаков. Однако отсутствие эффективных эволюционных механизмов до сих пор ограничивало область применения искусственного отбора. По нашему мнению, на смену длительному и постепенному процессу накопления благоприятных изменений идет инженерный процесс постановки целостных задач и их планомерного решения.

Первые практические методы и результаты направленной эволюции можно наблюдать уже сейчас (появление генно-модифицированных растений и животных, ранняя диагностика синдрома Дауна и пр.) По мере расширения возможностей будут появляться и новые результаты. От генетически модифицированных растений и животных (сегодня) — к молекулярным машинам на основе вирусов (один из путей создания молекулярных машин). Затем — к искусственно созданным биологическим системам для выполнения производственных, медицинских и иных функций к возвышению животных, созданию

сложных химерных и искусственных организмов.

Конечный этап развития этого направления сложно описать в привычных терминах. Описательная проблема состоит в том, что традиционные термины, категории и образы формировались человеческой культурой в условиях ограниченных материальных, технических и интеллектуальных ресурсов, что наложило значительные ограничения на наши описательные возможности. Надо полагать, что биологические системы отдаленного будущего будут соответствовать текущим потребностям их создателей, какими бы они ни были.

Биологические системы на основе белков и ДНК являются лишь одним из известных подходов к развитию чрезвычайно перспективной отрасли — нанотехнологии. Еще одним известным подходом являются наномеханические устройства («подход Дрекслера»), развиваемые сейчас во многих странах, прежде всего, в США. По мере того как будет реализован потенциал этих подходов и наращены возможности инструментов (симуляции, наноманипуляторы), будет происходить усиление направленной эволюции. Теоретики нанотехнологической революции предсказывают, что новые системы будут одновременно крайне сложными (10–30 атомов и более) и оптимизированными на атомарном уровне (принцип: каждый атом на своем месте).

Существование живых существ теоретически может быть основано на новом нанотехнологическом субстрате. Частично это существование будет симулировано в компьютерах, частично реализовано в реальных физических функциональных системах. Сложность воспроизводимых систем будет непрерывно возрастать вплоть до уровня «общества» или «человечества». Существующая концепция ноосферы может, с некоторыми оговорками, быть использована для описания результата подобных трансформаций.

Таким образом, изменения, обусловленные конвергенцией технологий, можно охарактеризовать по широте охватываемых явлений и масштабности будущих преобразований как революционные. Кроме того, есть основания полагать, что, благодаря действию закона Мура и возрастающему влиянию информационных технологий на NBIC-конвергенцию, процесс трансформации технологического уклада, общества и человека будет (по историческим меркам) не длительным и постепенным, а чрезвычайно быстрым.

Сложно дать какие-либо характеристики ситуации, в которой объектом трансформаций станут все аспекты жизни человека. Будет ли достигнуто какое-либо благоприятное, стабильное состояние, продолжится ли рост и усложнение неограниченно долго, или же подобный путь развития завершится какой-то катастрофой, пока сказать невозможно. Но попробовать сделать некоторые предположения

относительно социальной эволюции человечества в новых условиях можно.

Эволюция общества идет целые тысячелетия. Биологически (этологически) обусловленные группы охотников-собирателей постепенно трансформировались в сложный образ организованного социума. На сегодняшний день можно ожидать, что по мере развития «проникающих» компьютерных систем и носимых компьютеров взрывообразно умножающаяся социальная информация будет во все большей степени доступна человеку и все более востребована и используется.

Более того, учитывая развитие информационно-коммуникационных технологий и искусственного интеллекта, мы вправе ожидать серьезного прогресса в изучении закономерностей существования социальных структур. Появление подобной развитой науки будет означать конец стихийной эволюции и переход к сознательному управлению обществом.

Разумеется, первые попытки в данной области делались уже давно, начиная с первых утопий и заканчивая масштабными экспериментами в области социального управления в XX в. (построение коммунистического общества в социалистических странах, институт связей с общественностью и методы манипуляции сознанием в США, тоталитарная система Северной Кореи и др.). Однако все эти попытки опирались на весьма несовершенное понимание механизмов функционирования и развития общества.

Со временем результаты социального конструирования будут, вероятно, в значительно большей степени соответствовать планам. Следует, однако, заметить, что элемент стихийности может сохраниться, в частности, за счет существования конкурирующих интересов различных групп.

Как же будет развиваться цивилизация с появлением эффективных инструментов социального конструирования и по мере развития конвергенции технологий?

Развитие NBIC-технологий приведет к значительному скачку в возможностях производительных сил. С помощью нанотехнологий, а именно — молекулярного производства, по расчетам специалистов, станет возможным создание материальных объектов с чрезвычайно низкой себестоимостью. Молекулярные наномашинки, в т. ч. наноассемблеры, могут быть невидимы глазу и распределены в пространстве в ожидании команды на производство. Подобную ситуацию можно характеризовать как превращение природы в непосредственную производительную силу, т. е. как ликвидацию в обществе традиционных производственных отношений. Такое положение вещей теоретически могло бы характеризоваться отсутствием государства в современном понимании этого слова, отсутствием товарно-денежных отношений и высоким уровнем

свободы людей. В новой ситуации традиционная экономика и даже эволюционная теория в имеющемся на сегодняшний день виде перестанут быть применимыми.

Еще до того, как молекулярное производство радикально изменит экономическую ситуацию, можно будет отметить некоторые важные для экономики следствия развития других областей. В области когнитивных технологий ключевым достижением применительно к экономике может стать разработка искусственного интеллекта, который и будет направлять множество нанороботов в их производительной работе.

В будущем информационные и коммуникационные технологии будут встроены в глобальную производственную систему, обеспечивая возможность работы нанотехнологий и искусственного интеллекта с наибольшей эффективностью.

Если прогнозы о движении в сторону «ноосферного» развития окажутся верными, то развиваться будут взаимоотношения, связанные с творческой и познавательной деятельностью. Вообще же, относительно социального развития общества через несколько десятилетий (именно такие сроки указывают специалисты, прогнозируя появление наноасемблеров) пока больше вопросов, чем ответов.

Тем не менее, вероятно, часть существующих социальных структур сохранится достаточно длительное время лишь с небольшими изменениями. Однако в перспективе растущая автономность индивидов приведет к зарождению новых сообществ, новых социальных норм в рамках старых систем.

Как изменится культура человечества в процессе трансформации, сказать сложно. На этот процесс серьезно могут повлиять изменения морально-этических норм, которые неизбежно будут происходить именно вследствие развития современных технологий. Возможно, этическими установками можно будет управлять. Критерий удовольствия, один из достаточно важных этических критериев еще со времен Эпикура, также трансформируется — станет возможным получение удовольствия без привязки к конкретным действиям или событиям.

Как же будет развиваться цивилизация с точки зрения биологического уровня ее организации? Люди, модифицированные и улучшенные с помощью конвергентных технологий, начнут составлять все большую долю населения. Постепенно важность искусственного компонента (созданного или контролируемого с помощью био- и когно-технологий) будет возрастать.

Можно сказать, что возобновится биологическая эволюция человека. В ближайшем будущем биологические изменения человека, вероятно, будут реализованы уже на новом уровне, с помощью прямого вмешательства в генетический код и в процессы жизнедеятельности человека. Здесь можно выде-

лить два ключевых направления: перестройка тела человека и перестройка его разума. Конечно, механизмы перестройки во многом будут схожими — расшифровка генетического кода, клеточные технологии, моделирование биохимических процессов, вживление электронных устройств, использование наномедицинских роботов и т. д.

Вопрос о границах «человечности» вполне может стать в будущем одним из основных политических вопросов. В то же время надо отчетливо понимать, что улучшение разума человека (его работы) возможно уже сегодня в рамках подхода, называемого «приращение разума» («intelligence augmentation»). Сюда входят: использование инструментов для поиска, обработки и структурирования информации, системы личной производительности, поисковые системы и другие онлайн-инструменты, ноотропные средства и носимые электронные устройства.

Но какими бы ни были удивительными или даже шокирующими обсуждаемые вероятные последствия NBIC-конвергенции, этот процесс уже идет и вопросом научной смелости и честности является не отстранение от проблемы, а ее беспристрастный глубокий анализ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как было показано, в настоящее время развитие науки и техники определяется ускоряющимся прогрессом в таких областях, как информационные технологии, биотехнологии, нанотехнологии и когнитивная наука. Эти технологии не развиваются в изоляции, а активно влияют друг на друга. Подобное явление взаимоусиления технологий получило название NBIC-конвергенции. Благодаря NBIC-конвергенции появляется возможность качественного роста возможностей человека за счет его технологической перестройки.

Развитие NBIC-технологий сильно меняет наши представления о мире, в т. ч. о природе базовых понятий, таких как жизнь, человек, разум, природа. Сложно описать результат подобных трансформаций, где изменению подвержены все аспекты жизни человека. Но можно ожидать, что изменения станут все более стремительными. Природа будет превращена в непосредственную производительную силу, ресурсы, доступные человеку, станут практически неограниченными. Большая часть людей примет изменения и улучшит себя с помощью NBIC-технологий, возможно — с заменой частей тела на искусственные и прямым вмешательством в генетический аппарат и обмен веществ. Трансформируется и разум человека, включая этические системы.

При этом подобные прогнозы основаны на возможностях технологий, начиная от сегодняшних

исследовательских проектов и заканчивая ожидаемыми результатами принимаемых сейчас долгосрочных научных стратегий. При всей своей революционности NBICS-конвергенция и ее последствия заслуживают и требуют внимательного и непредвзятого научного анализа.

### Список литературы

1. Эйнштейн А. Собр. науч. трудов. Т. 4. М. 1965. С. 326. [Einstein A. Coll. scientific works. Vol. 4. M. 1965. P. 326.]
2. Платон. Собр. соч.: В 4 т. М. 1990-1995. [Plato. Coll. works: In 4 vol. M. 1990-1995.]
3. Аристотель. Метафизика / Пер. А.В. Кубицкого. М.; Л. 1934. [Aristotle. Metaphysics / Transl. By A.V. Kubitsky. M.; L. 1934.]
4. Аристотель. Сочинения: В 4 т. М. 1975-1983. [Aristotle. Works: In 4 vol. M. 1975-1983.]
5. Бэкон Ф. Соч.: В 2 т. Т. 1. М. 1977-1978: 199. [Bacon F. Works: In 2 vol. Vol. 1. M. 1977-1978: 199.]
6. Лейбниц Г.В. Соч.: В 4 т. Т. 3. М. 1984. С. 480. [Leibniz G.V. Works: In 4 vol. Vol. 3. M. 1984. P. 480.]
7. Брянтцев А.М. Слово о всеобщих и главных законах природы... // Избранные произведения русских мыслителей второй половины XVIII века. Т. 1. М. 1952: 378. [Bryantsev A.M. A word about the universal and main laws of nature... // Selected works of Russian thinkers of the second half of the XVIII-th century. Vol. 1. M. 1952: 378.]
8. Шеллинг Ф.В.Й. Соч. Т. 1. М. 1987: 183. [Schelling F.V.Y. Works. Vol. 1. M. 1987: 183.]
9. Новалис. Генрих фон Офтердинген. М. 2003. [Novalis. Heinrich von Ofterdingen. M. 2003.]
10. Соловьев Вл. Философия искусства и литературная критика. М. 1991. [Solovjev Vl. The philosophy of art and literary criticism. M. 1991.]
11. Roco M., Bainbridge W. (Eds.) Converging Technologies for Improving Human Performance: Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science. Arlington. 2004.
12. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. Когнитивно-синергетическая парадигма НЛП: от познания к действию. М. 2005. [Baksansky O.E., Kucher E.N. Cognitive-synergetic NLP paradigm: from knowledge to action. M. 2005.]
13. Баксанский О.Е., Кучер Е.Н. Когнитивный образ мира: пролегомены к философии образования. М. 2010. [Baksansky O.E., Kucher E.N. The cognitive image of the world: prolegomena to philosophy of education. M. 2010.]
14. Баксанский О.Е. Биоинженерия и биоинформатика: конвергентные технологии // Сеченовский вестник. 2015; 1(19): 50-55. [Baksansky O.E. Bioengineering and bioinformatics: convergent technologies // Sechenovsky vestnik. 2015; 1(19): 50-55.]
15. Баксанский О.Е. Когнитивные репрезентации: обычные, социальные, научные. М. 2009. [Baksansky O.E. Cognitive representations: ordinary, social, scientific. M. 2009.]
16. Баксанский О.Е. Физики и математики: анализ основания взаимоотношения. М. 2009. [Baksansky O.E. Physics and mathematics: the analysis of base relationship. M. 2009.]
17. Баксанский О.Е., Гнатик Е.Н., Кучер Е.Н. Естествознание: современные когнитивные концепции. М. 2008. [Baksansky O.E., Gnatik E.N., Kucher E.N. Natural sciences: modern cognitive concepts. M. 2008.]
18. Баксанский О.Е., Гнатик Е.Н., Кучер Е.Н. Нанотехнологии. Биомедицина. Философия образования. В зеркале междисциплинарного контекста. М. 2010. [Baksansky O.E., Gnatik E.N., Kucher E.N. Nanotechnologies. Biomedicine. Philosophy of Education. In the mirror of an interdisciplinary context. M. 2010.]
19. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. М. 2005. [Kobayashi N. Introduction to nanotechnology. M. 2005.]
20. Ковальчук М.В. Идеология нанотехнологий. М. 2010. [Kovalchuk M.V. The ideology of nanotechnologies. M. 2010.]
21. Хартманн У. Очарование нанотехнологии. М. 2008. [Hartmann W. Charm of nanotechnology. M. 2008.]

УДК 615.015.32: 582.573.21

**Д.О. Боков,**  
аспирант кафедры фармакогнозии  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**D.O. Bokov,**  
post-graduate of the chair of pharmacognosy  
of the I.M. Sechenov First MSU

**И.А. Самылина,**  
д.ф.н., чл.-корр. РАН, профессор, заведующий  
кафедрой фармакогнозии Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

**I.A. Samylina,**  
Doctor of pharmacy, corresp. member of RAS, prof.,  
head of the chair of pharmacognosy of the I.M. Sechenov  
First MSU

## ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПОДСНЕЖНИКОВ В ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ: КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## APPLICATIONS OF SNOWDROP MEDICINAL PLANT MATERIAL IN HOMEOPATHIC PHARMACY: A BRIEF HISTORICAL BACKGROUND AND A SYSTEMATIC REVIEW OF HOMEOPATHIC MEDICINES STANDARDIZATION

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Дмитрий Олегович Боков, аспирант кафедры фармакогнозии  
Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., д.45  
Телефон: 8 (499) 128–57–66  
E-mail: fmmsu@mail.ru  
Статья поступила в редакцию: 15.03.2015  
Статья принята к печати: 20.04.2015

### CONTACT INFORMATION:

Dmitry Olegovich Bokov, post-graduate of the chair  
of pharmacognosy  
Address: 45 Nakhimovsky ave., Moscow, 117418  
Tel.: 8 (499) 128–57–66  
E-mail: fmmsu@mail.ru  
The article received: 15.03.2015  
The article approved for publication: 20.04.2015

**Аннотация.** В настоящее время актуальными являются исследования, связанные с разработкой частных фармакопейных статей, регламентирующих требования, предъявляемые к лекарственному растительному сырью и гомеопатическим матричным настойкам, используемым в гомеопатической практике. В статье представлена краткая справка об истории применения подснежника в официальной аллопатической и гомеопатической медицине. Рассмотрены некоторые аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья и настоек гомеопатических матричных подснежника Воронова (*Galanthus woronowii* Losinsk) и подснежника белоснежного (*Galanthus nivalis* L.).

**Annotation.** Currently, relevant studies are related to the development of private pharmacopeia articles with the requirements for medicinal plant raw materials and homeopathic mother tincture used in homeopathic practice. The article presents a brief overview of the history of the use of snowdrop in the official allopathic and homeopathic medicine. Some aspects of standardization of medicinal plants and tinctures of homeopathic matrix of Voronov snowdrop (*Galanthus woronowii* Losinsk) and *Galanthus nivalis*.

**Ключевые слова.** подснежник Воронова, подснежник белоснежный, стандартизация, галантамин, ликорин, настойка гомеопатическая матричная.

**Keywords.** *Galanthus woronowii*, *Galanthus nivalis*, standardization, galantamine, lycorine, mother tincture.

Апрель, апрель!  
На дворе звенит капель.  
По полям бегут ручьи,  
На дорогах лужи.  
Скоро выйдут муравьи  
После зимней стужи.  
Пробирается медведь  
Сквозь лесной валежник.  
Стали птицы песни петь,  
И расцвел подснежник.

(«Круглый год. Апрель»,  
С. Маршак)

Виды рода *Galanthus* L. (семейство Амариллисовые, *Amaryllidaceae* J.St.-Hil.) естественно произрастают во многих частях Европы, включая Болгарию, восточные части Турции и районы цепей Кавказских гор. Научное название растений образовано из латинизированных греческих слов γάλα (gála) и ἄνθος (ánthos), что может трактоваться как «молочный цветок», дано по окраске цветков. Название «подснежник» связано с ранним цветением растений — цветы появляются сразу из-под снега.

В Европе известно мало о медицинском применении растений этого рода. Plaitakis и Duvoisin (1983) выдвинули одну из гипотез о происхождении загадочного «моли» (волшебного корня) Гомера, по их мнению, это мог быть подснежник. В своей эпической поэме «Одиссея» Гомер описывает «моли», а также как Одиссей воспользовался им против ядов напитков Цирцеи. Таким образом, применение «моли» в качестве противоядия в «Одиссее» Гомера может представлять собой самое раннее письменное упоминание подснежника, но доказательств, к сожалению, недостаточно [1]. Тем не менее, внешний вид подснежника очень похож на описание волшебной травы в «Одиссее»:

... Так сказавши, Гермес передал мне целебное средство,  
Вырвав его из земли, и природу его объяснил мне;  
Корень был черен его, цветы же молочного цвета.  
«Моли» зовут его боги. Отрыть нелегко это средство  
Смертным мужам. Для богов же — для них  
невозможного нету.  
«Одиссея», песнь X.  
(Пер. В. Вересаева)

В народном творчестве встречаются многочисленные упоминания о подснежнике (рис. 1). В Великобритании подснежники очень популярны, и относятся к ним весьма трепетно. Существует мнение, что это произошло благодаря старинному английскому поверью: если подснежники посадить вокруг дома, то они уберегут его обитателей от злых

духов. В первую очередь, подснежники — это самые ранние цветы, которые появляются после зимних холодов, и, соответственно, символизируют приход весны. Ими украшены многие клумбы в городах, а их разведению уделяется пристальное внимание. 19 апреля — «День подснежника» (The Day of Snowdrop), учрежден с 1984 г.

В «классических» медико-ботанических трудах XVI в. (Fuchs, Bock и Brunfels) о подснежнике ничего не сообщается, имеется только небольшая ссылка на род *Leucojum*. Отметим, что в настоящей статье термин «подснежник», означает именно представителей рода *Galanthus* L. во избежание путаницы, поскольку зачастую к «подснежникам» также относят другие раннецветущие растения (сциллы, хинодоксы, прострел). Между тем следует упомянуть и другие близкие роды семейства *Amaryllidaceae*. Интересно, что немецкий фармакогност Madaus (1938) не описывает ни подснежник, ни белоцветник, ограничиваясь только *Narcissus pseudonarcissus*, приводя некоторые отдельные способы применения, которые не имеют прямой связи с ЦНС, в то время как Marzell вообще их не упоминает. В труде «Arzneipflanzen», за авторством Köhler, для представителей трех родов не дается точного медицинского применения. Таким образом, можно точно сказать, что представители рода *Galanthus* и других родов сем. *Amaryllidaceae* не нашли в Европе широкого применения в качестве лекарств. По неподтвержденным данным, в 50-х гг. прошлого века один болгарский фармаколог отмечал, что подснежник, произрастающий в дикой природе, применяли в качестве средства (компрессы на лоб из свежерастертых растений) для лечения неврологических болей. Кроме того, некоторые из более ранних публикаций указывают на широкое использование подснежника в Восточной Европе, например, Румынии, на Украине,



Рис. 1. Стихи о подснежнике и оригинальная иллюстрация из «The Oxford reading books 3» (1929 г.)

Балканском полуострове и в странах Восточного Средиземноморья [1].

В 1951 г. проводятся первые фармакологические исследования галантамина М.Д. Машковским и Р.П. Кругликовой-Львовой [2]. Установлено, что галантамин — природное высокоэффективное антихолинэстеразное средство [3]. В 1956 г. галантамин извлечен также из подснежника белоснежного — *Galanthus nivalis* L. (Димитр Пасков, Л. Иванова, Болгария). С 1958 г. налажен промышленный выпуск в Болгарии (Нивалин). В Италии издается монография за авторством Д. Паскова «Нивалин». Алкалоид галантамин становится еще одним из лекарственных веществ, нашедших широкое применение в медицине и фармации. Таким образом, произрастающий на Кавказе подснежник Воронова (*Galanthus woronowii* Losinsk.) исторически был первым источником получения галантамина. В 1952 г. Н.Ф. Проскурниной и А.П. Яковлевой из этого растения впервые было выделено основание галантамина [4, 5, 6].

Помимо аллопатической медицины подснежники также нашли свое место и в гомеопатии. Впервые П. белоснежный использовался Dr. A. Whiting Vancouver, фармакопейная статья на данный вид включена в Гомеопатическую фармакопею США [7], в РФ согласно Приказу Министерства Здравоохранения и Медицинской Промышленности № 335 для приготовления гомеопатических лекарственных средств (ГомЛС) разрешен *G. woronowii*

[8]. В гомеопатической практике используются разведения настойки матричной гомеопатической (НГМ), полученной согласно методу За ОФС «Настойки гомеопатические матричные и жидкие разведения» [9] из целого цветущего растения (*Planta tota*). Основной группой биологически активных соединений (БАС) и лекарственного растительного сырья (ЛРС) и матричных настоек подснежников являются изохинолиновые «амариллисовые алкалоиды», главные из которых — галантамин и ликорин, их структурные формулы представлены на рис. 2. Содержание алкалоидов является основным показателем качества, которое контролируется при стандартизации НГМ подснежников [10, 11]. Некоторые ГомЛС на основе подснежников представлены в табл. 1.

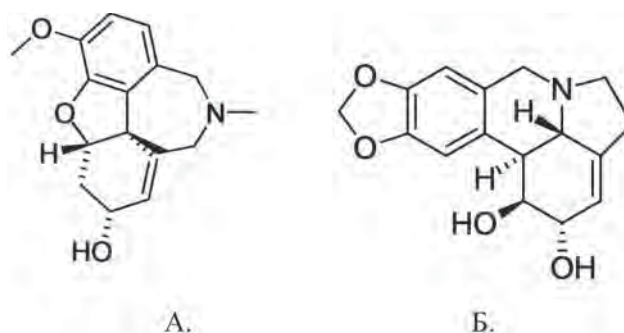


Рис. 2. Структурные формулы галантамина (А) и ликорина (Б)

Таблица 1.

Гомеопатические монопрепараты подснежников

| Название препарата, фирма производитель, страна              | Форма выпуска                                                                                                                                           | Показания                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Galanthus Nivalis, Буарон, Франция [12]                      | Глобули: 1 Mk (1000K), 10 D, 10 Mk (Xmk), 12 Ch, 12 D, 12 K, 15 Ch, 15 D, 200 K, 30 Ch, 30 D, 30 K, 4 Ch, 5 Ch, 50 Mk (Lmk), 6 D, 6 K, 7 Ch, 8 D, 9 Ch. | Мигрень, тупые головные боли, обморочные состояния, ощущение опущения, болезненное и сухое горло, беспокойства во сне |
|                                                              | Гранулы: 1 Mk (1000K), 10 D, 10 Mk (Xmk), 12 Ch, 12 D, 12 K, 15 Ch, 15 D, 200 K, 30 Ch, 30 D, 30 K, 4 Ch, 5 Ch, 50 Mk (Lmk), 6 D, 6 K, 7 Ch, 8 D, 9 Ch. |                                                                                                                       |
|                                                              | Капсулы (cure 30 capsules): 200K — МК, 200K — ХМК, 200k+35K, 6K — 200K, 6K — МК, 6K — ХМК, МК — ХМК, МК+35K, ХМК+35K                                    |                                                                                                                       |
| Galanthus Nivalis, Washington Homeopathic Products, США [13] | Пилули (размер: No. 40, No. 25, No. 15): разведения 3X-30X, 2C-30C.                                                                                     | Коллапс                                                                                                               |
| Snowdrop, Helios Homoeopathy, Великобритания [14]            | Tablets, soft tablets, pills, oral liquid, granules, medicating potency: 6C, 12C, 30C, 200C, 1M, 10M                                                    | Мигрень, тупые головные боли, обморочные состояния, ощущение опущения, болезненное и сухое горло, беспокойства во сне |

Для надлежащей заготовки ЛРС (как гомеопатического, так и аллопатического) важно знать витальные диагностические признаки производящих растений. Далее мы приводим наиболее точную ботанико-морфологическую характеристику производящих растений рода *Galanthus* L. по Артюшенко З.Т. [15].

П. Воронова (син. П. икарыйский — *G. ikariae* Baker) — многолетнее луковичное растение (рис. 3).



Рис. 3. Подснежник Воронова (*Galanthus woronowii* Losinsk.)

Луковица 2-3 см длиной, 2-2,5 см в диаметре; влагалище 2-5 см длиной. Листья: во время цветения — 12-16 см длиной и 1-2 см шириной —, после цветения — 18-22 см длиной, ярко-зеленые, с желтоватым оттенком, с жирным блеском, слегка закрученные. Цветонос 10-15 см длиной; крыло 2,5-4,5 см длиной; цветоножка 2-3 см длиной. Наружные листочки околоцветника обратнойцевидные, слабо вогнутые, 1,5-2,4 см длиной и 0,8-1 (1,2) см шириной; внутренние продолговатые, расширенные вверху, 0,8-1 см длиной и 0,4-0,5 см шириной, с выемкой и зеленым пятном у верхушки. Тычинки 0,6-0,7 см длиной, пыльники с острием на верхушке. Завязь 0,3-0,5 см в диаметре. Число хромосом  $2n=24$ . Произрастает в лесах предгорий, на Черноморском побережье Кавказа встречается совместно с *G. krasnovii*. Распространение: Западное Закавказье — от Туапсе до Батуми, восточная часть Черноморского побережья Турции; о. Икарія [15].

П. белоснежный — травянистое многолетнее луковичное растение (рис. 4).

Луковица 1,5-2 см высотой, 1,2-1,5 см в диаметре; влагалище 6-9 см длиной. Листья темно-зеленые, сизые: во время цветения — 8-10 см длиной и 0,4-0,6 см шириной, после цветения — до 25 см длиной и до 1 см шириной. Цветонос (7) 9-12 см длиной; крыло 2,5-3 см длиной; цветоножка равна, длиннее или короче крыла. Наружные листочки околоцвет-



Рис. 4. Подснежник белоснежный (*Galanthus nivalis* L.)

ника продолговато-обратнойцевидные, 1,5-2,5 см длиной и 0,7-1,1 см шириной, внутренние клиновидные, 0,7-1,2 см длиной и 0,4-0,7 см шириной. Тычинки 0,6-0,7 см длиной, пыльники с острием. Завязь 0,3-0,4 см в диаметре. Число хромосом  $2n=24$ . Произрастает в нижнем, среднем и альпийском поясах; по опушкам леса, среди кустарников, на открытых местах (полонинах). Распространение: Средняя и Южная Европа, Предкавказье [15].

Формула цветка  $*P_{3+3}A_{3+3}G_{(3)}$  подснежников: Плод — мясистая коробочка, открывающаяся по створкам (рис. 5). Семена шаровидные, с сочным придатком. Следует отметить, что сырье, заготовленное в фазе плодоношения, для приготовления НГМ считается непригодным, ввиду иного состава комплекса БАС.

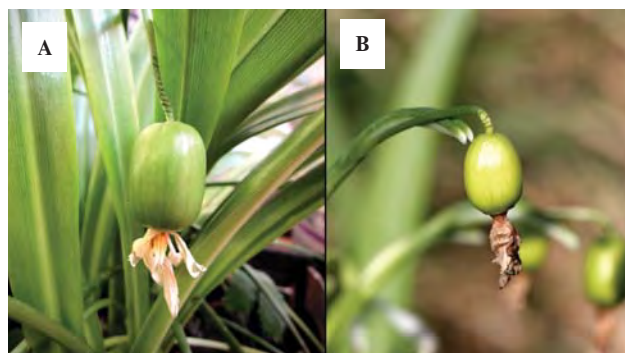


Рис. 5. Подснежник Воронова (А) и подснежник белоснежный (Б) в период плодоношения

Существует целый ряд аспектов при стандартизации сырья и НГМ подснежников, которые необходимо учитывать при разработке нормативной документации (НД). НГМ — основная форма

гомеопатической продукции и основа для получения ГомЛС. Их получают из сырья различного происхождения, по большей части растительного. Важным параметром при получении НГМ из ЛРС сырья является точная характеристика вида сырья, а также его технологического состояния — свежее, замороженное или высушенное. Большей частью, в гомеопатии применяется свежее сырье, которое по общепринятым правилам приготовления НГМ позволяет в итоге получать ГомЛС с широким спектром БАС [16, 17, 18].

Свежее сырье, как правило, представляет собой надземную часть растения вместе с подземными органами (целое растение). В случае подснежников это правило выполняется в точности. Иногда используется исключительно надземная часть растения, еще реже сырьем служат подземные органы. Свежее ЛРС содержит комплекс БАС, входящий в состав растений в их естественном состоянии и не подвергшийся воздействию ферментов, которое в значительной степени влияет на химический состав ЛРС при сушке и не так сильно при заморозке. Разница в содержании БАС в НГМ, полученных из свежего и высушенного сырья, значительна, между тем заморозка позволяет сохранить комплекс БАС в нативном состоянии наиболее полно, насколько это возможно [19].

Качество НГМ во многом зависит от качества ЛРС, времени и места сбора, концентрации этилового спирта и других технологических аспектов. Существенные различия в компонентном составе НГМ обязательно сказываются на фармакологическом действии ГомЛС. Поэтому замена одноименных НГМ и аллопатических настоек является серьезной, недопустимой ошибкой. Следует еще раз подчеркнуть, что заготовку свежего ЛРС производят в строго определенных фазы роста и развития, соблюдая при этом сроки и технологию сбора. Целые растения (надземные части с подземными органами) собирают в период цветения (рис. 6). ЛРС подснежников в зависимости от климатической зоны начинают заготавливать в марте-апреле (в более

южных районах — в конце февраля). Следует отметить, что для нужд фармацевтической промышленности от П. Воронова заготавливали только подземные органы — луковицы, которые собирали также во время цветения в марте (содержание галантамина в ЛРС — 0,07-0,15%). В анализе ЛРС, используемого в гомеопатической практике, действуют аналогичные приемы, что и для аллопатического сырья: исследуют внешние признаки и микроскопию, проводят химические реакции и применяют физико-химические методы. В качественном и количественном анализе большую роль играют физико-химические методы, в частности хроматография и оптические методы анализа, позволяющие определять основные компоненты комплекса БАС в ЛРС [20, 21, 22].

В нашей стране до последнего времени практически отсутствовали методы контроля качества НГМ, что в значительной степени являлось причиной недостаточного проведения экспериментальных исследований и отсутствия Государственной гомеопатической фармакопеи. Основные принципы и положения гомеопатии находят отражение в гомеопатических фармакопеях Германии, Франции, Великобритании, Индии, США и др. К настоящему моменту в РФ зарегистрировано около 30 частных фармакопейных статей (ЧФС) на НГМ. К критериям подлинности относятся качественные реакции на основные группы БАС, испытания методом ТСХ и др. Иногда дополнительно проводят количественное определение БАС. В ЧФС на НГМ приводится описание ЛРС с указанием его состояния (свежесобранное, замороженное или высушенное), метода получения НГМ. Кроме того, основными показателями качества исследуемых НГМ являются: органолептические показатели (внешний вид, цвет, запах), плотность, содержание спирта, сухой остаток, тяжелые металлы, микробиологическая чистота. Для НГМ, содержащих сильнодействующие или ядовитые вещества, предусмотрено проведение испытания на D4 [23, 24, 25, 26]. Внешний вид сырья и НГМ подснежника белоснежного в качестве примера, представлены на рис. 7.



Рис. 6. Сбор лекарственного растительного сырья подснежников

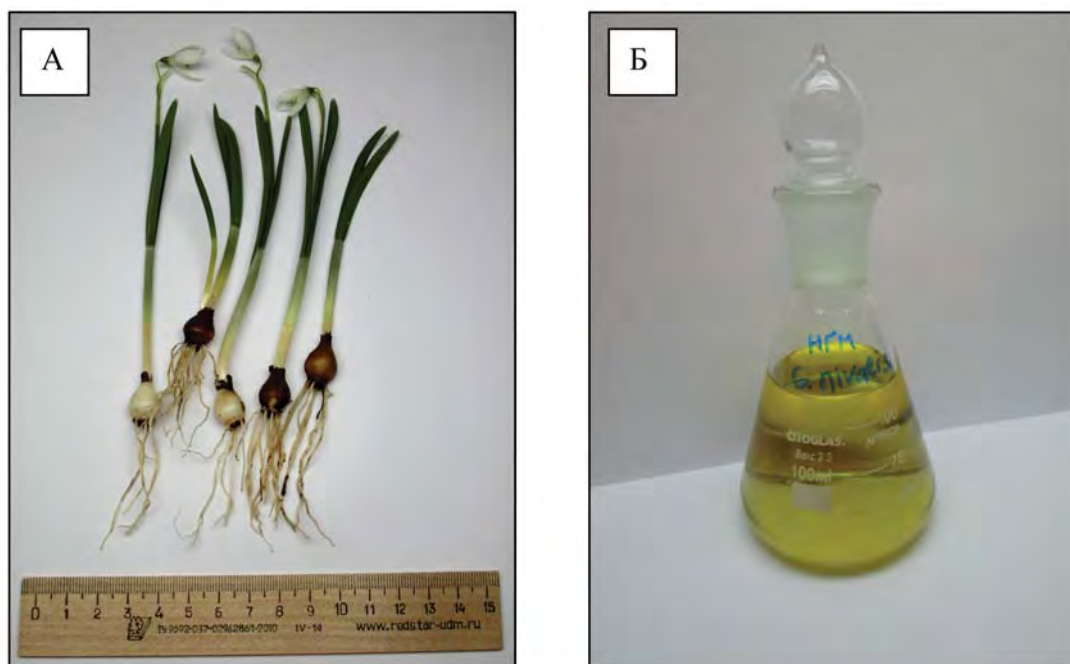


Рис. 7. Гомеопатическое лекарственное растительное сырье *G. nivalis* (А) и настойка гомеопатическая матричная на его основе (Б)

Подснежники издавна применяются в аллопатической и гомеопатической практике, а также в народной медицине и являются источником ценного ЛРС, имеющего широкий спектр биологического действия. Несмотря на разностороннее применение химический состав сырья подснежников, используемого в гомеопатических целях, в т. ч. целого цветущего свежего растения, изучен недостаточно. Отсутствуют сведения по компонентному составу НГМ, полученных из целого цветущего свежего растения. Поэтому возникает необходимость в проведении углубленных исследований БАС ЛРС подснежников, НГМ из него с использованием современных методов анализа. В целях стандартизации ЛРС и НГМ подснежников необходимо разработать информативные методики контроля качества по БАС (алкалоиды, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, органические кислоты, аминокислоты и др.) с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа.

### Список литературы

1. Heinrich M., Teoh H.L. Galanthamine from snowdrop - the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge // *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 92: 147-162.
2. Машковский М.Д., Кругликова-Львова Р.Н. К фармакологии нового алкалоида галантамина // *Фармакология и токсикология*. 1951; 14(6): 27. [Mashkovsky M.D., Kruglikova-Lvova R.N. To pharma-

cology of new alkaloid galantamine // *Farmakologiya i toksikologiya*. 1951; 14(6): 27.

3. Машковский М.Д. Влияние галантамина на чувствительность скелетной мускулатуры к ацетилхолину // *Фармакология и токсикология*. 1955; 18(4): 21-27. [Mashkovsky M.D. Effect of galantamine on the sensitivity of skeletal muscle to acetylcholine // *Farmakologiya i toksikologiya*. 1955; 18(4): 21-27.]
4. Проскурнина Н.Ф., Яковлева А.П. Об алкалоидах *Galanthus woronowii* II. О выделении нового алкалоида // *Журнал общей химии*. 1952; 10(22): 1899. [Proskurnina N.F., Yakovleva A.P. About alkaloids *Galanthus woronowii* II. Allocating a new alkaloid // *Zhurnal obshchej khimii*. 1952; 10(22): 1899.
5. Калашников И.Д. Исследование подснежника бело-снежного, произрастающего в западных областях УССР, как источника галантамина. Автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. фармацевт. наук. 1970: 20. [Kalashnikov I.D. Research *Galanthus nivalis*, which grows in the western regions of the USSR, as a source of galantamine. PhD diss. abstract. 1970: 20.]
6. Иванова Л.Б. Фитохимическое исследование *Galanthus nivalis* var. *gracilis* // *Фармация* (Болгария). 1957; 2(23). [Ivanova L.B. Phytochemical research of *Galanthus nivalis* var. *gracilis* // *Farmatsiya* (Bulgaria). 1957; 2(23).]
7. Homeopathic Pharmacopoeia of the United States. Revision Service. Vol. 1: December 1988 – December 1990; Vol. 2: December 1989 – June 1990.
8. Приказ МЗ МП РФ № 335 от 29.11.95 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении».

- [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 335 MP from 11.29.95 «On the use of the homeopathic method in practical public health».
9. Проект ОФС «Настойки гомеопатические матричные и жидкие разведения». *Tincturae homeopathicae maternae et liquoris dilutione*.  
[OFS Draft «Homeopathic tinctures and liquid matrix dilutions». *Tincturae homeopathicae maternae et liquoris dilutione*.]
  10. Боков Д.О., Самылина И.А. Современные аспекты применения в гомеопатии некоторых лекарственных растений (сем. *Amaryllidaceae*, *Trilliaceae*) средней полосы России при лечении неврологических расстройств. Гомеопатический ежегодник. Сборник материалов XXV Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине» (23–24 янв. 2015 г). М. «Московский гомеопатический центр». 2015: 180–183.  
[Bokov D.O., Samylina I.A. Modern aspects of homeopathy in some herbs (family *Amaryllidaceae*, *Trilliaceae*) of central Russia in the treatment of neurological disorders. Homeopathic yearbook. Collected materials of the XXV-th Moscow International Homeopathic Conference «Development of Homeopathic Method In Modern Medicine» (January 23–24, 2015). М. «Moscow homeopathic center». 2015: 180–183.]
  11. Bokov D.O., Samylina I.A. Homeopathic remedies of snowdrops: key aspects for standardization procedures. Proceedings of the V International scientific-practical conference «Fundamental science and technology — promising developments» (24–25 February 2015). *North Charleston, USA // Pharmaceutical sciences*. 2015; 2: 184–186.
  12. Zwitterse Apotheek [Electronic resource]. *Galanthus Nivalis* — UNDA-BOIRON. URL: [https://www.zwitterseapotheek.com/de/g-2981263/#/suche\\_nach\\_name-galanthus\\_nivalis](https://www.zwitterseapotheek.com/de/g-2981263/#/suche_nach_name-galanthus_nivalis) (accessed: 14.03.2015).
  13. Washington Homeopathic Products [Electronic resource]. *Galanthus Nivalis* — Pills. URL: <http://www.homeopathyworks.com/product.php?xProd=7910> (accessed: 15.03.2015).
  14. Helios Homeopathy [Electronic resource]. *Snowdrop*. URL: <https://www.helios.co.uk/shop/snowdrop> (accessed: 15.03.2015).
  15. Артюшенко З.Т. Амариллисовые (*Amaryllidaceae* Jaume St.-Hilaire) СССР. Морфология, систематика и использование. АН СССР. Ботан. ин-т им. В.Л. Комарова. Л. «Наука». 1970: 41–83.  
[Artyushenko Z.T. *Amaryllidaceae* (Amaryllidaceae Jaume St.-Hilaire) in USSR. Morphology, systematics and use. AS USSR. Bot. Inst. named after V.L. Komarov. L. «Nauka». 1970: 41–83.]
  16. Боков Д.О., Самылина И.А. Текущее состояние и дальнейшие перспективы фармакогностических исследований представителей подкласса Лилииды (*Liliidae*) // Инновации в медицине и фармации — 2014: Материалы дистанционной научн.-практич. конф. студентов и молодых ученых (11 ноября 2014 г.). Минск. БГМУ. 2014: 503–507.  
[Bokov D.O., Samylina I.A. Current status and future prospects of research of pharmacognostic representatives of subclass *Liliidae* (*Liliidae*) // Innovations in medicine and pharmacy — 2014: Materials of the remote scientific-practical Conf. of students and young scientists (November 11, 2014). Minsk. BSMU. 2014: 503–507.]
  17. Боков Д.О. Изучение, стандартизация препаратов на основе представителей *Amaryllidaceae*, перспективных для фармакологической регуляции нейродегенеративных заболеваний и мигрени // Материалы финала общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета вузовской науки—2014» III молодежный медицинский форум «MedWAYS — перспективные научные направления—2014» (4–5 декабря 2014 г). М. Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. 2014: 102.  
[Bokov D.O. The study based on the standardization of preparations representatives of *Amaryllidaceae*, looking for pharmacological regulation of neurodegenerative diseases and migraine // Materials of final All-Russian scientific and practical activities «Relay of university science — 2014» III Youth Medical Forum «MedWAYS — promising research areas — 2014» (December 4–5, 2014). М. Publishing House of the I.M. Sechenov First MSMU. 2014: 102.]
  18. Самылина И.А. и др. Научные подходы к разработке общих фармакопейных статей на гомеопатические лекарственные формы // *Фармация*. 2010; 3: 53–56.  
[Samylina I.A. et al. Scientific approaches to the development of common pharmacopoeia articles on homeopathic medicinal forms // *Farmatsiya*. 2010; 3: 53–56.]
  19. Костенникова З.П., Акашкина Л.В. Анализ и стандартизация гомеопатических лекарственных средств растительного происхождения // *Фармация*. 1993; 6: 59–62.  
[Kostennikova Z.P., Akashkina L.V. Analysis and standardization of homeopathic herbal medicines // *Farmatsiya*. 1993; 6: 59–62.]
  20. Копытько Я.Ф., Сокольская Т.А., Даргаева Т.Д. Регламентация качества настоек гомеопатических матричных и сырья для их изготовления в России и за рубежом // *Традиционная медицина*. 2010; 23: 53–56.  
[Kopytko Ya.F., Sokolskaya T.A., Dargaeva T.D. Regulation of the quality of homeopathic matrix tinctures and raw materials for their production in Russia and abroad // *Traditsionnaya meditsina*. 2010; 23: 53–56.]
  21. Ших Е.В. и др. О гомеопатических лекарственных средствах, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014; 4: 50–54.  
[Shikh E.V. et al. On homeopathic medicinal products permitted for medical use in the Russian Federation // *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2014; 4: 50–54.]

22. Саканян Е.И. и др. Лекарственные формы и их место в современной гомеопатической практике // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014; 2: 60-63.  
[Sakanyan E.I. et al. Medicinal forms and their place in the modern homeopathic practice // *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2014; 2: 60-63.]
23. Сокольская Т.А. и др. Современные аспекты разработки и стандартизации гомеопатических ЛС // *Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2008; 12: 27-29.  
[Sokolskaya T.A. et al. Modern aspects of the development and standardization of homeopathic drugs // *Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i meditsinskoj tekhnike*. 2008; 12: 27-29.]
24. Булаев В.М., Чиченков О.Н. Проблемы качества и терапевтической эффективности гомеопатических лекарственных средств, разрешенных для применения в Российской Федерации // *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013; 1: 33-38.  
[Bulaev V.M., Chichenkov O.N. The quality problems and the therapeutic efficacy of homeopathic medicines authorized for use in the Russian Federation // *Lekarstvennye preparaty i ratsionalnaya farmakoterapiya*. 2013; 1: 33-38.]
25. Замаренов Н.А. и др. Современные проблемы гомеопатии и пути их решения. Система обеспечения надлежащего качества в гомеопатической технологии // *Традиционная медицина*. 2012; 31(29): 25-29.  
[Zamarenov N.A. et al. Modern problems of homeopathy and its solutions. System to ensure the quality of homeopathic technology // *Traditsionnaya meditsina*. 2012; 31(29): 25-29.]
26. Пятигорская Н.В. и др. Современные требования к производству гомеопатических лекарственных средств // *Традиционная медицина*. 2010; 20: 8-13.  
[Pyatigorskaya N.V. et al. Modern requirements for the production of homeopathic medicines // *Traditsionnaya meditsina*. 2010; 20: 8-13.]

УДК 615

НИИ фармации Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова

The Research Institute of Pharmacy  
of the I.M. Sechenov First MSU

## МАТЕРИАЛЫ VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

MATERIALS OF THE VI-TH SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL CONFERENCE

«THE CURRENT ISSUES IN SAFETY ASSESSMENT  
OF DRUGS»

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, д. 45

Телефон: 8 (499) 128-58-22

E-mail: O.I.Ter@yandex.ru

Материалы поступили в редакцию: 09.04.2015

Материалы приняты к печати: 23.04.2015

### CONTACT INFORMATION:

Address: 45 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418

Tel.: 8 (499) 128-58-22

E-mail: O.I.Ter@yandex.ru

The materials received: 09.04.2015

The materials approved for publication: 23.04.2015

19 марта 2015 г. в НИИ Фармации состоялась VI научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств». Организаторами конференции выступили НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова и секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов.

В работе конференции приняли участие представители научных учреждений России и стран ближнего зарубежья, регуляторных органов Минздрава России, Минобрнауки России, фармацевтических компаний, а также студенты и аспиранты Университета. Участники конференции из Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Курска, Волгограда, Татарстана, Башкирии, Сибири и Узбекистана обсудили новые тенденции в оценке безопасности лекарственных средств, актуальные методологические и юридические изменения в подходах к оценке их безопасности. Высокий научный и образовательный уровень мероприятия обеспечил участие в нем ведущих российских ученых, специалистов и организаторов здравоохранения. Программа конференции проходила в 1 день, включала в себя 16 устных и 28 стендовых докладов, круглый стол.

Конференцию открыла зам. директора НИИ по научной работе д.ф.н. **Пятигорская Наталья Вале-**

**рьевна**. С приветственными словами выступили: Председатель Российского общества токсикологов академик РАН **Ракитский Валерий Николаевич**, председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, заслуженный деятель науки РФ, член совета по этике Минздрава РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор **Гуськова Татьяна Анатольевна**; заместитель Председателя Научного совета по биомедицинской безопасности РАН, главный редактор журнала «Фармация», зав. кафедрой фармакогнозии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАН, д.ф.н., профессор **Самылина Ирина Александровна**.

В работе конференции приняли участие: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, ФГБНУ «ВИЛАР», Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ФГБУН Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Пушкино, МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благопо-

лучия человека (Роспотребнадзор), ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, ФГБУ "НИИ гриппа" Минздрава России, лаборатория безопасности лекарственных средств, г. Санкт-Петербург ФГБУН Института токсикологии ФМБА России, лаборатория лекарственной токсикологии, г. Санкт-Петербург, НИИ Физико-химической медицины ФМБА России, ОАО «Научно-исследовательский институт текстильных материалов», ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан, ГБОУ Волгоградский

государственный медицинский университет, Волгоград, Юго-Западный государственный университет, г. Курск, ФГБУН Уфимский институт химии РАН, ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, ГБУН Уфимский институт химии РАН, Институт цитологии и генетики Сибирское отделение РАН, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов», ФГБНУ «Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», а также ведущие отечественные и зарубежные фармацевтические компании.

## ДОКЛАДЫ

### МОНИТОРИНГ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЭКОЛОГИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ АНТИИНФЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Алексеев Д.Г., Тяхт А.В., Кострюкова Е.С., Коварский Б.А.  
НИИ Физико-химической медицины ФМБА России*

Сотрудниками ФГБУННИИ ФХМ ФМБА России была разработана методика исследования микробиоты кишечника с использованием данных полногеномного секвенирования микробиоты. В рамках пилотного проекта проведенного НИИ ФХМ в 2012-2013 гг. была охарактеризована биота здорового населения РФ, жителей городов и сельской местности. Были показаны процессы пищевой глобализации и тренды к истощению микробиоты у городских жителей, а также возможность наблюдать здоровую биоту у жителей деревни.

В рамках второй фазы исследований, были рассмотрены пациенты с различными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника, алкоголизм, цирроз, ХОБЛ, болезнь Паркинсона, заболевания сердечно-сосудистой системы). Одним из наблюдений стала возможность обнаружить маркеры заболеваний и патологических процессов в микробиоте, в дальнейшем такие маркеры будут использованы в создании технологий и тестов ранней диагностики, мониторинга лечения и оценки стадий выздоровления и ремиссии, опытные образцы запланированы к выпуску в 2016г.

Кроме того, в рамках работы были рассмотрены данные, полученные исследовательскими группами по всему миру, а также отдельные группы — сотрудники вредных производств в РФ. На основе собранной коллекции данных по профилям кишечника, а также метаданных по состоянию экологии в различных регионах, можно показать применимость анализа микробиоты для обнаружения воздействий среды.

Так, например, в сравнении региональных показателей были обнаружены высокие потенции микробиоты Китая к окислению тяжелых металлов, РФ — к антибиотико-устойчивости, что соответствует нашим представлениям о хозяйственной, экономической обстановке, а также нормам здравоохранения в этих регионах.

При сравнении групп также были выявлены маркеры устойчивости к антибиотикам и гены — ферменты ксенобиотиков, активное взаимодействие биоты с антиинфекционными препаратами может, как мы считаем, лечь в основу системного подхода к мониторингу устойчивости, а также мониторингу степени природного загрязнения в различных районах.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ОТСУТСТВИЯ ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ТРЕХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: CUCURBITA PERO, TANACETUM VULGARE, JUGLANS REGIA

Аль Джомая Р., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Свистунов А.А.,  
Шамсеев Ж.А., Маликов М.Р., Вахидова А.М., Сапожников С.А.,  
Мухитдинов Ш.М., Балаян Э.В.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,  
Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

Семена тыквы обыкновенной (*Cucurbita pepo*) и препарат *Cucurbita pepo* более ста лет применяется как эффективное антигельминтное средство. Нами выделен белок и аминокислоты из тыквенных семян, которые использованы в эксперименте по лечению мышей, зараженных гименолепидозом. Получен положительный результат. Гомеопатический препарат *Cucurbita pepo* более ста лет используется гомеопатами при лечении людей, больных различными гельминтозами. Однако при гельминтозах животных гомеопаты не испытывали данный препарат. Нами впервые на трех лабораторных моделях: мышь, зараженная цистным эхинококкозом, мышь, зараженная гименолепидозом, мышь, зараженная сифачиозом, доказана противогельминтная активность гомеопатического *Cucurbita pepo* С6. По методикам «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 827 с.» на четырех видах животных доказано полное отсутствие токсичности *Cucurbita pepo* С6 терапевтических доз, используемых для лечения людей.

Гомеопатические препараты *Tanacetum vulgare* С6 и *Juglans regia* С6 по вышеотмеченным методикам показали антигельминтную активность и полное отсутствие токсичности.

Антигельминтная активность трех испытуемых препаратов: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6 при использовании каждого в от-

дельности при лечении гименолепидоза и сифачиоза достигла стопроцентности излечения животных от рассматриваемых гельминтозов. Однако, при лечении эхинококкоза из 10-ти, мышей, зараженных цистным эхинококкозом, леченных *Juglans regia* С6, выздоровели 4, из 10-ти аналогичных мышей, леченных *Cucurbita pepo* С6, выздоровели 3 мыши, из 10-ти мышей, зараженных цистным эхинококкозом, леченных *Tanacetum vulgare* С6, выздоровели 2 мыши. В дальнейшем мы использовали сочетание препаратов при лечении зараженных цистным эхинококкозом белых мышей. Применив сочетание *Juglans regia* С6 и *Cucurbita pepo* С6 из 10-ти больных мышей выздоровели 6, *Juglans regia* С6 и *Tanacetum vulgare* С6, выздоровели 5 мышей, *Cucurbita pepo* С6 и *Tanacetum vulgare* С6, выздоровели 4 мыши. Использовали одновременно 3 препарата: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6 и выздоровело 8 мышей.

На четырех видах животных проведено изучение острой и хронической токсичности различных сочетаний препаратов. Токсичность испытуемых препаратов отсутствовала.

Таким образом, нами получено экспериментальное доказательство отсутствия токсичности и безопасности одновременного применения при лечении гельминтозов трех гомеопатических препаратов: *Cucurbita pepo*, *Tanacetum vulgare*, *Juglans regia*.

## ПРОБЛЕМЫ МЕЖВИДОВОЙ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ДОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Березовская Ирина Владимировна  
ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»

Необходимость межвидовой экстраполяции доз изучаемых в эксперименте веществ базируется на данных фундаментальных исследований, проанализированных и опубликованных в монографии К. Шмидт-Ниельсена «Размеры животных: почему они так важны?».

Опыт Отдела лекарственной безопасности ВНЦ БАВ позволил рекомендовать межвидовой пересчет доз в доклинических токсикологических исследованиях по Freireich et al. (1966) для включения в «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 г.).

К величайшему сожалению без каких-либо оснований этот фрагмент был исключён из «Методических рекомендаций по изучению общетоксического действия лекарственных средств» (2012 г.).

Публикации по аллометрическим соотношениям человека и животных отдают предпочтение в процессе экстраполяции доз в мг/м<sup>2</sup>. Одновременно в вышеназванное Руководство 2005 г. была включена таблица коэффициентов для пересчёта доз в мг/кг на мг/м<sup>2</sup> для разных видов животных (И.П. Уланова и др., 1968).

Считаем необходимым для обеспечения надёжности проводимых токсикологических исследований восстановить рекомендуемые разделы.

Поскольку из правил возможны исключения, необходимо использовать при межвидовой экстраполяции информацию о межвидовых особенностях метаболических процессов у лабораторных животных и человека.

Например, по данным Williams (1959), у человека, кроликов и крыс ароматические амины в организме подвергаются ацетилированию. У собак этот процесс не выявлен. Обезвреживание ядов путём образования парных глюкуроновых кислот происходит у человека, собаки, кролика и крысы, но не наблюдается, например, у кошки.

Степень метгемоглобинообразования при отравлении нитритом натрия у человека и белых

крыс относительно одинакова, у морских свинок и кроликов метгемоглобина образуется меньше (С.Н. Черкинский и др., 1966 г.).

По степени реагирования сульфгидрильных групп крови на введение серебра организм человека несколько чувствительнее, чем организм белых крыс (Г.Н. Красовский, 1973 г.).

Скорость превращения некоторых ядов у различных видов лабораторных животных и человека различаются. Так, гексобарбитол, N-изопропилметоксамин и фенилбутазон подвергаются обменным превращениям быстрее у мелких грызунов, чем у человека; тримексан, напротив, метаболизируется быстрее у человека (Brodie, 1962; Burnes et al., 1965).

Патогенез отравлений абсолютным большинством веществ является однотипным для человека и животных, поэтому при действии токсических веществ на лабораторных животных удаётся воспроизвести отравления, аналогичные отравлениям человека (Г.Н. Красовский, 1973 г.).

Известно, что для надёжности прогноза безопасности фармакологических веществ ранее было рекомендовано проведение эксперимента на двух видах животных (грызунах и негрызунах). Рекомендации в Руководстве 2012 г. позволяют замену собак на кроликов (грызунов). Такая позиция подлежит коррекции при хронических токсикологических исследованиях оригинальных препаратов.

## ВЕБ-СЕРВИС ДЛЯ МЕТА-АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МАРКЕРЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В РАЗВИТИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Богданов А.С., Курочкин А.Г., Филист С.А.

*Юго-Западный государственный университет, г. Курск*

Веб-сервис — это комплект программ (решающих модулей), предназначенных для классификации форменных элементов крови на изображениях мазков периферической крови, с соответствующей базой данных мазков периферической крови, которые доступны удаленному пользователю (пользователю Интернет). Эти программы и соответствующая база данных обеспечивают возможность мета-анализа влияния терапевтических процедур на межклеточные соотношения в мазках периферической крови. В результате такого анализа выявляются маркеры эффективности лекарственного назначения или побочных реакций (ПР) на лекарственные назначения.

Результаты постоянно обновляемых мета-анализов лекарственных назначений могут иметь широкое применение как в практическом, так и в научном плане. Во-первых, они позволяют врачу получить максимально объективную информацию о результатах исследований в интересующих его

областях, включая обобщенную оценку эффективности того или иного метода воздействия (лечебного, диагностического или профилактического). Во-вторых, мета-анализы помогают ученым: а) сформулировать и обосновать исследовательскую гипотезу; б) обосновать размер планируемого клинического исследования (мета-анализ позволяет получить надежные данные по оценке ожидаемого эффекта того или иного метода лечения с целью его последующей проверки в планируемом исследовании); в) определить важные побочные эффекты изучаемого лечебного препарата, а также установить прогностически значимые факторы развития того или иного исхода заболевания; г) избежать ошибок, допущенных в предыдущих исследованиях (например, при организации планируемого исследования). В-третьих, результаты мета-анализа помогают организаторам здравоохранения и экспертам в выработке рекомендаций и подготовке законодательных актов, касающихся использования определенных

диагностических и лечебных методов. В этом отношении примером служат регулярно обновляемые рекомендации Американской ассоциации кардиологов по ведению больных с сосудисто-мозговыми и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Показатели межклеточных соотношений не обладают высокой диагностической специфичностью, поэтому каждому мазку периферической крови должен быть поставлен нозологический диагноз и описана терапевтическая процедура или лекарственное назначение. С другой стороны, межклеточные соотношения обладают высокой диагностической чувствительностью к некоторому классу заболеваний (в основном это сердечно-сосудистые, инфекционные и онкологические) и выбор определенных маркеров на их основе позволяет осуществлять мониторинг лекарственных назначений, терапевтических процедур или ПР.

Еще одно достоинство Веб-сервиса состоит в том, что формируется практически «бессмертная» гематологическая база данных, основанная на фотографических изображениях биоматериала. Биоматериал базы данных может быть исследован вновь разработанными методами или повторно методами, рекомендованными после мета-анализа.

Веб-сервис также полезен для разработчиков программного обеспечения по классификации сложноструктурируемых изображений. Они могут апробировать свои разработки пользуясь представленной базой данных гематологических изображений, а также использовать базу данных для формирования обучающих и контрольных выборок при разработке своего программного продукта (решающих модулей).

Представленные технические решения предназначены для определения межклеточных соотношений в мазках периферической крови, что позволяет осуществлять мониторинг эффективности лекарственных назначений (при выборе соответствующих гематологических маркеров), а также отслеживать ПР при назначении лекарственной и лучевой терапии.

Одним из наиболее важных применений результатов исследования является оценка влияния лечебно-оздоровительных процедур на функциональное состояние пациента. В качестве индикатора этого влияния используется динамика изменения межклеточных соотношений в мазках периферической крови. Научно-технические результаты могут быть использованы при клинической диагностике различных заболеваний, формировании атласов эталонных изображений клеток крови человека в процессе лекарственного воздействия на них (по группам нозологий). Результаты исследования позволяют начать формирование единой базы данных о влиянии лекарственных воздействий на форменные элементы крови и их соотношения в ней.

Полученные результаты ориентированы на мета-анализ микроскопических изображений мазков капиллярной крови и на накопление и хранение информации о влиянии лекарственного воздействия на форменные элементы крови при установленном диагнозе, что позволит обеспечить персонализированный подход к медикаментозной и лучевой терапии, и приведет к снижению побочных эффектов при назначении медицинских препаратов.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПОДСНЕЖНИКОВ

*Боков Д.О., Самылина И.А.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России*

В нашей стране оформление юридического статуса гомеопатии произошло в 1995 г., когда был издан приказ Минздравмедпрома РФ № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», который разрешил применение метода системой здравоохранения и утвердил соответствующую нормативную документацию (НД). Сегодня более чем 70% гомеопатических лекарственных средств (ЛС) получают из лекарственного растительного сырья (ЛРС). Принимая во внимание ведущую роль лекарственных растений (ЛР) в изготовлении гомеопатических ЛС, исследования по оценке безопасности настоек гомеопатических матричных (НГМ) представляют большой интерес.

На современном этапе особое внимание, проявляемое по отношению к гомеопатическому методу терапии, обусловлено прежде всего стремлением к использованию в современной медицине универсальных лекарственных препаратов (ЛП), которые способны воздействовать на организм и при этом практически не вызывать нежелательных побочных эффектов. Сохранение этой тенденции возможно благодаря эффективности, безопасности и экономической целесообразности гомеопатических ЛС.

На сегодняшний день важной задачей современной медицины является поиск альтернативных методов регуляции неврологических заболеваний, частота возникновения которых, по данным ВОЗ, за последнее десятилетие значительно увеличилась.

Функциональные расстройства нервной системы можно лечить с помощью гомеопатических средств, которые сегодня становятся особенно востребованными и, в свою очередь, являются альтернативой традиционной аллопатической терапии. С этой точки зрения перспективными источниками ЛРС являются представители рода Подснежник (*Galanthus L.*) семейства Амариллисовые (*Amaryllidaceae J.St.-Hil.*). В гомеопатию подснежник белоснежный (*Galanthus nivalis L.*) был введен доктором А. Вайтингом, в нашей стране к медицинскому применению разрешен также второй вид — подснежник Воронова (*Galanthus woronowii Losinsk.*). Используются разведения  $D_1$ - $D_5$  НГМ. Показаниями к применению гомеопатических монопрепаратов на основе подснежника являются обморочные состояния, мигрень, тупые головные боли, мышечная слабость, а также сердечная недостаточность.

Для обеспечения необходимого уровня безопасности существует ряд требований для ЛРС и НГМ. Обязательное требование для ЛРС включает следующие характеристики: описание сырьевой базы (подснежники, как правило, культивируют ввиду значительного сокращения естественных популяций), научное название (семейство, род, вид), используемая часть растения (свежее цветущее растение подснежника белоснежного согласно Американской фармакопее), вид материала (свежее, высушенное, замороженное), описание макроскопических и микроскопических признаков, основные группы биологически активных соединений (БАС, «амариллисовые алкалоиды» группы галантамина и ликорина), а также определение примесей, основных токсичных металлов, радиоактивного загрязнения, предельно допустимых концентраций (ПДК) пестицидов, бактерий, грибов, микотоксинов. Метод получения НГМ указывается согласно ОФС «Настойки гомеопатические матричные и жидкие разведения». Так для НГМ подснежников метод, описанный в ЧФС Американской фармакопее, соответствует методу За отечественной НД (ЛРС, содержащее слизи).

Производство ЛС должно осуществляться только в соответствии с правилами GMP. Получаемые из ЛРС НГМ должны соответствовать утвержденным фармакопейным статьям и содержать следующие данные: метод приготовления, описание, тест на подлинность, тест на микробиологическую чистоту, процедура испытания для проверки стабильности, определение основного (основных) БАС. При характеристике НГМ необходимо определять подлинность и содержание основных БАС. Следует отметить, что качество НГМ из ЛРС, содержащего сильнодействующие вещества (алкалоид подснежника), должно регламентироваться количественным определением действующих веществ с содержанием, установленным методом двустороннего нормирования (не менее и не более). Кроме того, для НГМ из ЛРС, содержащего сильнодействующие вещества, должна быть дополнительно введена оценка её безопасности посредством испытания на 4-ое десятичное разведение; регламентация может осуществляться или по предельной величине оптической плотности ( $D$ ), регистрируемой в области максимума поглощения при длине волны, указанной в каждом конкретном случае, или иным способом. В РФ большинство указанных методов оценки безопасности, к сожалению, пока не включены в соответствующие нормативные документы по контролю качества.

В соответствии с существующей НД на каждое ЛРС, из которого готовят лекарственный препарат, должна быть фармакопейная статья. Такая же статья должна быть и на НГМ, на основе которой далее готовят различные лекарственные формы. Однако не на все НГМ существуют фармакопейные статьи. Так отечественная нормативная документация на сырье и НГМ двух видов подснежника в настоящее время отсутствует. Таким образом, для обеспечения качества, эффективности и безопасности применения НГМ подснежников необходимы дальнейшая разработка и совершенствование соответствующих нормативных документов.

## ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ БИОАНАЛОГОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Бушманова А.В., Ядренцева Е.Н., Смолярчук Е.А., Лиджиева А.А.**  
НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова

В Российской Федерации, до недавнего времени согласно законодательству (ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»), регулирование воспроизведенных биотехнологических препаратов было идентично по подходу к регулированию генерических лекарственных средств (ЛС) химического происхождения. Процедура регистрации воспроизведенного ЛС носила упрощенный характер и была

основана на доказательстве биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов, не требовалось проведения клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность, как для оригинальных лекарственных средств. Т.е. отсутствовали специальные нормативно-правовые меры по регулированию биоаналогов, как и само определение понятия «биоаналог».

В декабре 2014 года был опубликован ФЗ № 429, в котором дано определение понятия «биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)», отсутствовавшее ранее. Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — это биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный

способ введения. Еще одним новшеством является то, что в отношении биоаналогов не будет применяться процедура ускоренной регистрации. Однако, так и не определены конкретные процедуры, которые смогли бы обеспечить соответствующее качество и безопасность. Необходимо ввести особые правила по проведению клинических испытаний, расширить регистрационное досье, установить усиленный мониторинг за уже зарегистрированными препаратами.

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ КАК ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

**Гуськова Т.А.**

*Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению  
«Научный центр контроля качества» НП СЗ НЦКК, г. Москва*

Изучение острой токсичности лекарственных средств (ЛС) строится таким образом, чтобы выявить органы или системы организма, наиболее чувствительные к данному препарату, установить дозовую зависимость выявленных эффектов и степень их обратимости. Все экзогенные вещества, поступающие в организм, в том числе лекарственные препараты, обычно включаются в метаболические процессы обезвреживания, которые обеспечиваются механизмами адаптации. Вещество оказывает токсическое действие в том случае, если его количество, поступающее в организм, не может быть обезврежено. В ранней стадии острого отравления проявляется специфическое действие действующего вещества на определенные органы или системы организма. Существует несколько методов оценки токсичности препарата при однократном введении. В настоящее время наиболее распространенным методом определения смертельных доз для ЛС на мелких лабораторных животных является метод Litchfield и Wilcoxon ( $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$ ,  $LD_{86}$ ). Данные величины являются очень важными фиксированными характеристиками действия вещества на организм, и зависят от целого ряда условий (линия животного, пол, возраст, содержание, объем вводимого препарата и другие). Но не только определение смертельных доз ЛС имеет большое значение, но и оценка состояния органов-мишеней, особенно при гистологическом исследовании. Большое значение имеет длительность наблюдения за животными после однократного введения вещества. Большинство регламентирующих документов определяет срок наблюдения за животными в остром токсикологическом эксперименте в 14 дней. Однако в ряде случаев гибель животных наступает значительно позже. Это может быть связано с токсическими эффектами в отношении органов, обладающих большими компенсаторными возможностями. Например, анти-

бактериальный препарат диоксидин в высоких дозах при внутривенном введении тормозит синтез кортикостероидных гормонов в коре надпочечных желез, при этом гибель животных наблюдается в течение 2-х месяцев после однократного введения. Отсроченная гибель животных наблюдается также при введении цитостатиков. Сравнение показателей острой токсичности ЛС на одном и том же виде животных при различных путях введения может быть косвенным свидетельством различной биодоступности препарата в организме животных. Так, большое различие в показателях острой токсичности при парентеральном и пероральном введении ЛС является косвенным показателем слабой биодоступности препарата при введении внутрь или его быстрого метаболизма в организме, приводящего к падению активности. Данные, полученные при изучении острой токсичности лекарственных средств, могут быть использованы в клинике при лечении острых отравлений, вызванных однократным приемом этих препаратов в высоких дозах. Среди этиологических факторов острых отравлений медикаменты являются причиной в 40-60 % случаев. Однако результаты оценки острой токсичности ЛС на животных могут быть использованы гораздо шире. Так их можно использовать при сравнительной оценке биоэквивалентности генерика и инновационного ЛС. Различия в показателях острой токсичности указанных препаратов для перорального применения (таблетки, капсулы) чаще всего свидетельствуют о разной скорости всасывания из желудочно-кишечного тракта. Такие различия могут проявляться за счет различной степени полиморфизма кристаллов субстанций генерика и инновационного ЛС. Термином «полиморфизм» принято определять способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами, но

имеющими одинаковый химический состав. Таким образом, различная степень полиморфизма кристаллов может влиять на растворимость и скорость всасывания препаратов в желудке или кишечнике. Имея достоверное различие в показателях острой токсичности генерика и инновационного ЛС, следует оценить степень полиморфизма их кристаллов, прежде чем проводить трудоемкие сравнительные фармакокинетические исследования на крупных лабораторных животных. Еще большее значение сравнение показателей острой токсичности генерика и инновационного ЛС имеет для оценки биоэквивалентности инъекционных ЛС. Сравнительное изучение *in vivo* фармакокинетики генерика и инновационного ЛС для внутривенного введения невозможно. Поэтому об идентичности растворимых лекарственных форм генерика и инновационного ЛС можно судить по тем токсическим эффектам, которые они оказывают при введении животным в

равных условиях эксперимента. Причем, для этих препаратов большое значение имеет не только величина смертельных доз, но и степень влияния их на структуру органов-мишеней. Сравнительная оценка токсичности на крупных лабораторных животных при однократном парентеральном введении генерика и инновационного ЛС в различных, но не смертельных дозах, позволит установить идентичность кинетики препаратов в организме животных. Используя исследования функционального состояния жизненно важных органов и систем, клинические и биохимические исследования крови и мочи и другие прижизненные тесты можно судить об идентичности генерика и инновационного ЛС. Такой подход к доклинической оценке идентичности генерика и инновационного ЛС будет способствовать внедрению в медицинскую практику воспроизведенных ЛС, не отличающихся от инновационных по эффективности и безопасности.

## МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VIVO*

**Дьяченко И.А.**

ФГБУ науки Филиал Института биоорганической химии им. академиков  
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Пушchino

Проведение всестороннего изучения активности потенциального лекарственного вещества (ЛВ) в экспериментах на животных является основной частью доклинических испытаний фармакологического исследования. На сегодняшний день исследование новых ЛВ, обладающих анальгетической активностью, занимает ~Гематотоксичность цитостатиков

Нейротоксичность психотропных средств

Проаритмогенное действие антиаритмиков

Нарушение проводимости сердца, вызываемое антигистаминными средствами

Кардиотоксичность симпатомиметиков

Нефротоксичность и гематотоксичность ненаркотических анальгетиков

Гастротоксичность и антиагрегантное действие НПВП

Пролактин-зависимый онкогенез ДА-антагонистов

Перекрестная реактивность моноклональных антител и др.

Как показывает практика экспертизы, отсутствие системы общепризнанных критериев является причиной субъективизма интерпретации, разноречивости оценки безопасности лекарственного средства с точки зрения исследователя и эксперта. Отсутствие детального анализа вероятных класс-специфических эффектов при интерпретации результатов доклинических исследований ори-

гинального лекарственного средства не позволяет получить корректную фармако-токсикологическую характеристику риска. В сравнительных исследованиях воспроизведенных препаратов отсутствие класс-специфических конечных точек не позволяет считать вполне корректным вывод об идентичности или сопоставимости токсических свойств сравниваемых препаратов. Дефицит сведений о выраженности класс-специфических свойств у лекарственных средств, относящихся к одной фармакотерапевтической группе, делает невозможным анализ внутригрупповой вариабельности профиля безопасности для оценки рисков при изменении условий применения зарегистрированных лекарственных препаратов. Интерпретация доклинической оценки безопасности не сводится к анализу только токсикологических данных и включает также анализ результатов экспериментальных и прогностических исследований фармакологических и фармакокинетических свойств лекарственного средства, поскольку клинически значимые нежелательные эффекты могут быть обусловлены фармакологическим действием или образованием токсичных метаболитов.

Клиническая значимость класс-специфических токсических эффектов зависит от их сопряженности с терапевтическим действием. Высокий уровень клинической значимости имеют класс-специфические эффекты химиотерапевтических

лекарственных средств, поскольку их терапевтическая эффективность основана на цитотоксическом действии, которое является причиной многих токсических реакций. Относительная избирательность действия делает класс-специфическим нежелательным эффектом моноклональных антител перекрестную реактивность, тест на определение которой является обязательным видом доклинических исследований этого класса лекарственных средств. Выраженная сопряженность токсического и терапевтического действия свойственна НПВП -неизбирательным ингибиторам ЦОГ, гастротоксическое

и антиагрегантное действие которых, как правило, проявляется в терапевтическом диапазоне доз.

Использование критериев класс-специфичности при интерпретации результатов доклинической оценки безопасности лекарственных средств необходимо для обеспечения корректности программы исследований, выбора конечных точек, характеристики профиля безопасности, заключения о степени риска, доказательства идентичности или сопоставимости токсических свойств, подтверждения преимуществ и перспективности разработки новых лекарственных препаратов.

## ВКЛАД АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (АФК) В БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

**Завильгельский Г.Б., Котова В.Ю., Мелькина О.Е.**

*Федеральное государственное унитарное предприятие  
«Государственный научно-исследовательский институт генетики  
и селекции промышленных микроорганизмов»*

В ряде работ было показано участие гидроксил-радикала  $\text{OH}^\bullet$  в летальном эффекте антибиотиков хинолонов,  $\beta$ -лактамов, аминогликозидов и др. Однако недавно опубликованы работы, в которых роль активных форм кислорода (АФК) в летальном (бактерицидном) эффекте антибиотиков подвергается сомнению. В разрешении данной проблемы принципиально важен ответ на вопрос о количестве АФК, синтезируемых в бактериальной клетке, обработанной антибиотиком. В норме, при росте бактерий в отсутствие антибиотика, клеточные системы защиты от пероксида водорода (каталазы KatG и KatE, гидроксилпероксидаза AhpC) и супероксид-аниона (супероксиддисмутазы SodA, SodB) обеспечивают очень низкий базальный уровень АФК, образуемый в качестве побочного продукта активности ферментов дыхательной системы, не способный повредить ДНК клетки. Для определения временной зависимости появления в клетке супероксид-аниона и количественной оценки его уровня в зависимости от концентрации антибиотика в настоящей работе используются специфические индуцируемые lux-биосенсоры — бактерии *E. coli*, содержащие гибридные плазмиды pSoxS':lux, pKatG':lux, pColD':lux.

Определены кинетические параметры индукции окислительного стресса и SOS-ответа в зависимости от концентрации норфлоксацина и налидиксовой кислоты (антибиотики группы хинолонов — ингибиторов ДНК-гиразы) как для штамма *sod+*, так и для мутанта *sodA sodB*. Графики, измеренные в режиме «реального времени» дают возможность представить всю картину развития во времени стрессовой реакции бактериальной клетки.

Антибиотики при сравнительно низких концентрациях (норфлоксацин — ниже 400 нг/мл, на-

лидиксовая кислота — ниже 50 мкг/мл) индуцируют синтез супероксид-анионов (фиксируется lux-биосенсором с плазмидой pSoxS':lux), однако, в сравнительно небольшом количестве, соответствующим его количеству, образующемуся при действии на клетки параквата при концентрации до 10 мкМ.

При низких концентрациях антибиотиков (норфлоксацин — ниже 400 нг/мл, налидиксовая кислота — ниже 50 мкг/мл) SOS-ответы штаммов *sod+* и двойного мутанта *sodA sodB*, содержащих плазмиду pColD':lux, по кинетике и амплитуде ответа (АО) практически совпадают.

Принципиально отличными выглядят реакции штамма *sod+* и двойного мутанта *sodA sodB* при высоких концентрациях антибиотиков (норфлоксацин — выше 400 нг/мл, налидиксовая кислота — выше 50 мкг/мл). Если штамм *sod+* высоко чувствителен к действию антибиотика, что проявляется в значительном снижении интенсивности биолюминесценции при длительной инкубации, то двойной мутант *sodA sodB* при высоких концентрациях антибиотика показывает значительное усиление стрессовых ответов как SOS-ответа (с плазмидой pColD':lux), так и окислительного стресса (с плазмидой pSoxS':lux);

Полученные в настоящей работе результаты соответствуют следующей модели действия антибиотиков на бактериальную клетку. При малых концентрациях антибиотиков штаммы *E. coli sod+* и *sodA sodB* характеризуются примерно равными по амплитуде реакции SOS-ответами, и, следовательно, в бактерицидном действии на клетку участвуют лишь молекулы антибиотика, ингибирующие ДНК-гиразу, без дополнительного усиления эффекта с помощью АФК. При высоких концен-

трациях антибиотиков часть синтезирующихся в значительном количестве под воздействием антибиотика супероксид-анионов взаимодействует с белками, содержащими комплексы  $[4\text{Fe-4S}]$ , с высвобождением свободных ионов  $\text{Fe}^{2+}$ , другая часть супероксид-анионов восстанавливается до пероксида водорода не только в штаммах с активными супероксиддисмутазами SodA и SodB. В этом случае пероксид водорода в реакции с ионом железа (реакция Фентона) превращается в гидроксил-радикал  $\text{OH}\cdot$ :



Радикал  $\text{OH}\cdot$  стабильный и формирует разрывы цепи в ДНК:



В результате в клетках *sod*<sup>+</sup> образуется достаточное количество обеих компонент реакции Фенто-

на, что приводит к появлению токсичного гидроксил-радикала с последующей деградацией ДНК и гибелью клетки. Однако в двойном мутанте *sodA sodB* в связи с отсутствием супероксиддисмутаза SodA и SodB пероксид водорода не образуется, а, следовательно, не образуется и токсичный гидроксил-радикал  $\text{OH}\cdot$ , что и определяет резистентность двойного мутанта к высоким концентрациям хинолонов. Если бы инактивирующая активность антибиотика норфлоксацина сводилась исключительно к ингибированию активности ДНК-гиразы, то чувствительности штаммов *sod*<sup>+</sup> и двойного мутанта *sodA sodB* к хинолонам были бы примерно равными как при низких, так и при высоких концентрациях антибиотика. Следовательно, в процесс инактивирующего действия антибиотиков при их высокой концентрации на бактериальную клетку необходимо включить молекулы АФК – супероксид-анион и пероксид водорода.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СЕДАТИВНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Загорская В.Л., Терёшкина О.И., Самылина И.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, НИИ фармации

Интерес к лекарственным растительным препаратам (ЛРП) возрастает ежегодно, что связано с преимуществами растительных препаратов перед химическими – относительная безопасность, хорошая переносимость, эффективность, возможность индивидуального подхода к терапии, в том числе у пациентов детского возраста. Однако при медицинском применении данной категории препаратов у детей необходимо учитывать результаты исследований их безопасности на современном уровне.

Проведен анализ номенклатуры седативных лекарственных растительных препаратов, применяемых у детей, зарегистрированных на отечественном фармацевтическом рынке. Установлено, что наиболее известными лекарственными растениями, для получения лекарственных средств, использующихся в детской практике, являются: пустырник пятилопастной (*Leonurus quinquelobatus* Gilib), валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), мята перечная (*Mentha piperita* L.), а также пион уклоняющийся (*Paeonia anomala* L.), пассифлора инкарнатная (*Passiflora incarnata*) и Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.) и их комбинации. Согласно данным отечественной и зарубежной справочной литературы имеются определенные ограничения применения валерианы лекарственной, пустырника пятилопастного и мяты перечной в детской практике. Препараты на основе валерианы лекарственной могут усиливать седативное действие других препаратов. При отмене препаратов валерианы может развиваться

делирий. При длительном применении и передозировке возможны сонливость, чувство подавленности и угнетения общего состояния, снижение работоспособности (явления исчезают при снижении дозы или временном прекращении приема препаратов валерианы). При применении высоких доз возможно повышение свертываемости крови. Указано на гепатотоксичность препаратов на основе валерианы. В связи с этим препараты валерианы требуют строгого соблюдения дозировок и наблюдения врача. Их применение ограничено ВОЗ у детей до 12 лет. Трава пустырника внесена в списки Управления по пище и лекарствам США (FDA) как растение с неустановленной безопасностью. При применении препаратов на основе пустырника пятилопастного возможны симптомы угнетения ЦНС и вегетативной нервной системы, требуется индивидуальный подбор дозы с учетом клинической картины, в том числе уменьшение дозы или даже временная отмена лекарства. Противопоказанием к применению являются артериальная гипотензия, брадикардия. У детей рекомендуется применение препаратов на основе пустырника с осторожностью, также как препаратов на основе мяты перечной, в связи с высоким содержанием в них эфирных масел. Установлено, что среди лекарственных форм седативных средств растительного происхождения на рынке преобладают сборы, настои, получаемый из лекарственного растительного сырья и сборов, настойка, жидкие экстракты, капли, растворы для приема внутрь, сиропы.

Все лекарственные формы, содержащие этиловый спирт (ЭС), могут быть небезопасны для применения в детской практике, их следует заменять на другие лекарственные формы, не содержащие в своем составе ЭС. Симптомы отравления ЭС у детей те же, что и у взрослых, но протекают в более тяжелой форме. Серьезные нежелательные реакции на центральную нервную систему отмечены у детей при концентрации ЭС в крови 0,01 – 0,1 г/л. Риск летальности повышается у детей на 50% при концентрации ЭС в крови 1 г/л. Применение у детей лекарственных препаратов, содержащих ЭС, при хронических заболеваниях в течение продолжительного времени, усиливает их влияние на неврологические и когнитивные процессы развития. Согласно регуляторным ограничениям за рубежом отмечен риск применения препарата внутрь для детей при дозе ЭС выше 100 мг вне зависимости от возраста. Согласно требованиям FDA, присутствие этилового спирта должно быть декларировано на этикетках всех педиатрических препаратов для приема внутрь. Максимальное количество ЭС, входящее в состав препаратов безрецептурного отпуска – 10% для взрослых и детей 12 лет и старше, 5% – для детей от 6 до 12 лет, 0,5 % – для детей до 6 лет. В ЕС в настоящее время отсутствуют единые требования допустимого содержания ЭС в ЛП для детей. Во Франции – концентрация ЭС для детей не должна превышать 5% и концентрация ЭС в крови ребенка не должна превышать 0,125 г/л при условии приема только одной дозы препарата. Европейское медицинское агентство (ЕМА) предлагает применять меры потенциальной защиты педиатрической популяции пациентов от влияния ЭС. В первую очередь – минимизировать применение лекарственных форм, содержащих ЭС у детей: применять их только на основании учета оценки польза/риск, не применять у детей до 2-х лет, избегать продолжительного использования, применять у детей до 6 лет не более 1 недели. При разработке препарата принимать во внимание, что значение содержания

этанола после приема препарата в крови не должно превышать 0,125 г/л, в связи с чем, необходимо проводить предварительные расчеты содержания ЭС в крови с учетом массы тела/возраста ребенка и концентрации ЭС в препарате. Отражать информацию в инструкции по применению о содержании ЭС как в препарате, так и в одной дозе.

Не содержащие ЭС жидкие экстракты, капли и растворы удобны для приема в домашних условиях, возможно применение в пути, могут иметь систему точного дозирования (дозатор для капель). Однако в состав препаратов могут входить консерванты, красители, стабилизаторы и другие вспомогательные вещества. Сиропы – лекарственная форма, удобная для применения в домашних условиях и в дороге. Препараты могут иметь систему дозирования. Лекарственная форма обладает корректирующими свойствами вкуса и запаха лекарственных растений и консервирующими свойствами за счет концентрации сахарного сиропа (не менее 45%), что позволяет длительно хранить как сам сироп, так и лекарственное вещество в его составе. Однако препараты могут иметь в своем составе несколько растительных экстрактов, консерванты, красители, ароматизаторы и другие вспомогательные вещества. Сиропы имеют ограничение в применении за счет содержания сахара у больных сахарным диабетом. В некоторых препаратах возможна замена сахара на фруктозу.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что наиболее безопасными лекарственными формами для применения у детей можно считать сборы и их водные извлечения. Не содержащие ЭС жидкие лекарственные формы: капли, экстракты и сиропы на основе растительных экстрактов также можно рассматривать как перспективные лекарственные формы для применения в педиатрической практике в качестве седативных препаратов. Однако, все лекарственные формы, применяемые у детей, требуют тщательного анализа состава, точного дозирования, контроля лечащего врача.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОЛЛОИДНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИСПЕРСНОЙ СРЕДЫ И ВРЕМЕНИ ХРАНЕНИЯ РАСТВОРА

*Захарова О.В.<sup>1</sup>, Гульченко С.И.<sup>2</sup>, Гусев А.А.<sup>1,2</sup>, Кузнецов Д.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина,

<sup>2</sup>Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»

Одним из перспективных направлений применения металлических наночастиц является создание нового класса альтернативных антимикробных препаратов. Для исследования выбраны наночастицы меди. Благодаря высокой биоцидной активности, сопоставимой с наносеребром, относительно низ-

кой себестоимости и экологической безопасности являются весьма перспективными для разработки новых антибактериальных средств. В то же время, такие факторы, такие как агломерация и быстрое окисление являются проблемой при создании препаратов на основе НЧ.

Для исследования токсичности растворов наночастиц меди была использована биолюминесцентная методика, широко применяемая для токсикологической оценки наноматериалов. Метод основан на определении изменения интенсивности биолюминесценции генно-инженерного штамма *E. Coli* M-17 при воздействии наночастиц. Уменьшение интенсивности биолюминесценции пропорционально токсическому эффекту.

Исследовались наночастицы меди размером 50 нм (Cu-50) и 100 нм (Cu-100) полученные методом электрического взрыва проводников в среде аргона. Содержание кислорода (O) в поверхности Cu-50 и Cu-100 10-15 % масс., меди (Cu) – 85-90 % масс., форма частиц – сферическая. Для исследования использовалось 2 типа сред: дистиллированная вода и физиологический раствор, как простейшая модельная биологическая жидкость. Суспензии наночастиц готовили на основе дистиллированной воды (рН=7,1±0,1). Определение потребностей и процессов, необходимых для обеспечения деятельности предприятия;

Оценка процессов и всех видов деятельности, влияющих на качество;

Определение области применения процесса;

Создания карт всех процессов и их взаимоотношений с другими процессами для исключения дублирования;

Интеграция процессов.

Для получения максимально эффекта от ФСК ее следует четко структурировать для облегчения общего понимания и последующего применения, учесть особенности каждой стадии жизненного цикла ЛС, спроектировать масштабируемой и переносимой в рамках предприятия, внедрить индикаторы исполнения, контролирующие эффективность ФСК, такие, как жалобы, САРА, управление изменениями.

Таким образом, необходим комплексный подход к разработке системы управления качеством ЛС, благодаря которому возможно обеспечить присутствие на фармацевтическом рынке безопасных и эффективных препаратов, соответствующих ожиданиям потребителей.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КАРАГАНЫ ГРИВАСТОЙ

*Какорин П.А., Раменская Г.В., Павлова Л.А.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва*

На сегодняшний день перспективными для разработки методов фармакологической коррекции различных заболеваний являются препараты природного происхождения, отличающиеся как широким спектром фармакологических свойств и широтой терапевтического действия, так и малой токсичностью и связанной с этим возможностью длительного применения без риска возникновения токсических реакций.

Среди всего разнообразия лекарственных растений особый интерес представляют растения рода *Sagapana*, в которых содержится большое количество биологически активных веществ. Более 10 видов этого растения используются в традиционной медицине Китая, Монголии и Тибета. Из множества научных работ можно сделать вывод, что они все обладают низкой токсичностью, а побочные реакции на них и аллергические проявления крайне редки.

Особый интерес представляет растение из этого рода *S. jubata* (карагана гривастая), которая в этно-медицине Тувы применяется как противомикроб-

ное, противовоспалительное и гиполипидемическое средство. Поэтому представляется актуальным исследование фармакологических свойств и химического состава этого лекарственного растения.

Химический состав караганы гривастой неоднороден: в ней содержится около 7,03% дубильных веществ, 0,66% эфирных масел, около 0,8% алкалоидов, 1,05% флавоноидов (мирицетин, кверцетин, изорамнетин), до 1,85% сапонинов, более 2% кумаринов, 0,51% аскорбиновой кислоты, 1,92% органических кислот, 6,28% смолистых веществ и 1,34% сахаров и стероидов.

Экспериментальные и клинические исследования выявили антиоксидантные, цитопротекторные, гепатопротекторные, антигипоксические и многие другие эффекты караганы гривастой, а также низкую токсичность.

На данный момент карагана гривастая является не до конца изученным растением. Однако, содержание в ней большого количества биологически активных веществ вызывает интерес к изучению ее фармакологических свойств.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛ»

<sup>1</sup>Катаева Р.М., <sup>1</sup>Аглетдинов Э.Ф., <sup>2</sup>Сапожникова Т.А., <sup>2</sup>Габдрахманова С.Ф., <sup>2</sup>Макара Н.С.,  
<sup>2</sup>Хисамутдинова Р.Ю., <sup>2</sup>Иванова Н.А., <sup>2</sup>Зарудий А.Ф., <sup>2</sup>Миштахов М.С.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава РФ, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБУН Уфимский институт химии РАН, г. Уфа

Новое лекарственное средство «11-дезоксимизопростол» — этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, относится к ряду 11-дезоксипростагландинов и близко по химическому строению с мизопростолом [1]. Будучи химически более стабильным и менее токсичным, оно превосходит мизопростол по утеротонической активности, что, наряду с синтетической доступностью и отсутствием побочных эффектов, делает его исключительно перспективным для внедрения в практику с целью замены мизопростола в гинекологических бинарных препаратах [2].

Одним из обязательных этапов доклинических исследований новых лекарственных средств является изучение их репротоксического действия. Под репродуктивной токсичностью фармакологических средств понимают эмбрио- и фетотоксическое действие в антенатальном и постнатальном периоде развития, а также влияние на генеративную функцию организма [3].

Экспериментальная работа проведена на нелинейных белых крысах обоего пола (масса тела 190–210 г). Исследуемое вещество вводили животным в форме суспензии в 1%-ном крахмальном геле. Перед приготовлением суспензии 11-ДМП, таблетки (11-ДМП табл.) растирали в ступке до однородного порошка. Животные из групп негативного контроля получали 1% крахмальный гель (плацебо). Введение препарата производили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг. Введение самцам проводили в течение 48 дней до спаривания с интактными самками. Самкам введение производилось в течение 15 дней до спаривания с интактными самцами. Через 24 часа после окончания введения самок подсаживали к соответствующей группе самцов сроком на 2 эстральных цикла (10 дней). Половину самок вскрывали на 17–21 дни беременности, подсчитывали количество желтых тел, мест имплантации, количество живых и погибших плодов. Вторую половину самок оставляли до родов и проводили наблюдение за течением родов и физическим развитием потомства в период вскармливания.

В период введения 11-ДМП табл., снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении, гибели животных не отмечалось ни в одной из изучаемых групп самцов или самок. Индекс

фертильности достоверно не различался во всех экспериментальных группах. При вскрытии самок не было выявлено повышения уровней пред- и постимплантационной смертности в опытных группах по сравнению с соответствующими контрольными группами.

У оставленных рожать самок процесс родов и забота о потомстве были без особенностей. Среднее количество плодов на одну самку, соотношение крысят по полу, уровень гибели новорожденных крысят не изменялись в пометах всех экспериментальных групп. Сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открывания глаз в пометах как опытных, так и контрольных групп достоверно не различались. Взвешивание крысят на 4-ый, 7-ой, 14-ый и 21-ый дни после родов показало, что масса тела крысят во всех экспериментальных группах достоверно не различалась.

Таким образом, при изучении репродуктивной токсичности 11-ДМП табл. показано, что препарат не вызывает изменений генеративной функции при внутривентрикулярном введении в дозе 10 мг/кг. Не выявлено изменений плодовитости и репродуктивной способности крыс — самцов и самок. Отсутствовали изменения показателей физического развития потомства животных.

*Работа выполнена в рамках госконтракта № 14.№08.12.0013.*

### Литература

1. Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф. и др. Средство, представляющее собой этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, проявляющее утеротоническую активность. Патент на изобретение № 2394814 от 05.02.10 г.
2. Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Иванова Н.А. Влияние аналога мизопростола — 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства. Экспериментальная и клиническая фармакология, Т.73, №3, С.18–20. 2010.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2013. — 944с.

## АНАЛИЗ МЕТОДИЧЕСКИХ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ И ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

*Коваленко Л.П., Таллерова А.В., Кузнецова О.С., Алексеева С.В.  
ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва*

Антигенность высокомолекулярных препаратов животного и микробного происхождения, метаболитов бета-лактамов антибиотиков, выраженное влияние лекарственных средств или имеющихся в них примесей, стабилизаторов и консервантов на иммунную систему, в частности на различные субпопуляции лимфоцитов, нарушение баланса цитокинов привело к созданию различных методологических подходов изучения иммунотоксичности фармакологически эффективных соединений на уровне национальных программ разных стран.

Программы США по изучению иммунотоксичности химических соединений и лекарственных средств носят рекомендательный характер и направлены прежде всего на обнаружение иммунодепрессивных свойств химических агентов, не уделяя, по мнению коллег из Европы и Японии, должного внимания проблемам гиперчувствительности. Однако еще на 1-ом уровне исследований иммунотоксичности в программах США и Европы обязательным требованием является изучение

влияния исследуемых соединений на натуральные киллеры. С 2000 года, согласно документу СРМР/SWP/1042/99 комитета по патентованию медицинских средств Европейской комиссии по науке и технике, все новые медицинские средства необходимо изучать на наличие иммунотоксичности. Полученные результаты должны быть включены в стандартные токсикологические экспертные данные.

Для химической структуры бета-лактамов характерно наличие  $\beta$ . Таким образом, различные классы фармакотерапевтических соединений имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при квалифицированном изучении как общетоксического, так и специфических видов побочного действия. Только при детальном знании литературы о химической структуре, технологии получения, возможно имеющихся клинических исследований лекарственных средств можно с относительной долей уверенности охарактеризовать терапевтическую широту и безопасность исследуемого вещества, а также выявить новые иммунофармакологические свойства.

## РАЗРАБОТКА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЦИТОХРОМОВ P450 ДЛЯ СКРИНИНГА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ, ИНГИБИТОРОВ И РЕГУЛЯТОРОВ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

*Кузиков А.В.<sup>1</sup>, Булко Т.В.<sup>1</sup>, Шумянцева В.В.<sup>1</sup>, Махова А.А.<sup>2</sup>, Ших Е.В.<sup>2</sup>,  
Кукес В.Г.<sup>2</sup>, Арчаков А.И.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ),  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова Минздрава России*

Цитохромы P450 (CYP) — семейство гем-содержащих ферментов, вовлеченных в первую фазу метаболизма лекарственных препаратов. Современные подходы при разработке новых лекарств, оценке межлекарственных взаимодействий и предсказании побочных явлений базируются на всестороннем мониторинге различных аспектов влияния потенциального лекарственного соединения на цитохром P450-зависимый метаболизм. В связи с этим, поиск более эффективных, высокочувствительных и экономичных методов моделирования метаболизма лекарственных препаратов является одной из быстроразвивающихся областей аналитической химии, экспериментальной фармакологии, фармакогене-

тики и персонализированной медицины. При разработке аналитических методов исследования цитохром P450-зависимого метаболизма большой интерес представляют электрохимические системы на основе изоферментов цитохрома P450. Анализ каталитической активности цитохрома P450 требует сложного реконструирования ферментной системы, присутствия белков редокс-партнеров, доноров электронов (NADPH) и фосфолипидов. Электрохимические системы на основе рекомбинантных изоферментов цитохрома P450, в которых электрод играет роль донора электронов, позволяют исследовать субстрат-ингибиторный потенциал P450 с высокой чувствительностью, а также рассчитывать электро-

кинетические параметры ферментативных реакций. Использование планарных электродов, полученных методом трафаретной печати, модифицированных нанокompозитными биосовместимыми материалами на основе жидкокристаллических веществ, наночастиц металлов, многостеночных углеродных нанотрубок, позволяет повысить чувствительность анализа, уменьшить расход дорогостоящего фермента и миниатюризировать процесс определения каталитической активности при скрининге потенциальных лекарственных соединений.

Нами были разработаны электрохимические системы на основе рекомбинантных изоферментов цитохрома P450 3A4 и 2C9, с помощью которых исследовано влияние метаболических препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами (витамины А, Е, С, коэнзимQ), лекарств-антиоксидан-

тов (этоксидол, мексидол, цитохромс), витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>) и витаминopodobных веществ (таурин) на каталитическую активность цитохрома P450. Показано, что данные препараты могут быть использованы как модуляторы каталитической активности цитохрома P450. С помощью разработанной нами электрохимической системы на основе цитохрома P450 17A1, проведено исследование ингибиторной активности новых потенциальных противоопухолевых соединений — оксазолин-содержащих производных 17(20)E-прегна-5,17(20)-диена, полученных в лаборатории синтеза физиологически активных соединений ИБМХ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках соглашения № 14.576.21.0045.

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Кухаренко А.Е.<sup>1</sup>, Жаберева А.С.<sup>2</sup>, Логинов П.А.<sup>2</sup>, Гравель И.В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов», Москва

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Оценка специфических видов токсичности является обязательным этапом проведения доклинических исследований оригинальных лекарственных средств для медицинского применения. В рамках Государственного контракта № 16.N08.12.1024 от 14 июня 2012 г. по теме «Доклинические исследования отечественной терапевтической вакцины против рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногенитального кондиломатоза, произведенной на основе клеток эукариот» один из этапов исследования был посвящен изучению генотоксических свойств терапевтической вакцины *in vitro* и *in vivo* методом щелочного гель-электрофореза изолированных клеток (метод ДНК-комет). В основе метода лежит оценка целостности ДНК в клетках (Collins et al., 2008).

Цель исследования — выявление и количественная оценка щелочно-лабильных сайтов и разрывов ДНК в клетках клеточных линий (*in vitro* тест), в лимфоцитах периферической крови и клетках печени животных (*in vivo* тест) после введения исследуемого препарата через 6 и 24 часа после введения. Исследование проведено в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных и одобрено Этическим комитетом НижГМА.

Терапевтическая вакцина против рецидивирующего респираторного папилломатоза и аногени-

тального кондиломатоза (далее Терапевтическая вакцина) представляет собой стерильную суспензию для инъекций, которая содержит в прививочной дозе (0,5 мл) гибридные рекомбинантные белки (онкобелка Е7 ВПЧ (типов 6 и 11) и белок теплового шока HSP70 *Mycobacterium tuberculosis* (200 мкг/доза)), сорбированные на алюминия гидроксиде (0,4 мг/доза).

Для оценки генотоксических свойств Терапевтической вакцины *in vitro* использовали традиционно применяемые в генотоксических исследованиях клетки линии Chang liver (нормальные клетки печени человека) (НИИ вирусологии РАМН). В связи с отсутствием данных, характеризующих генотоксические эффекты препарата, на первом этапе определяли LC<sub>50</sub> для клеточных культур в диапазоне доз от 0,001 до 0,1 мл Терапевтической вакцины на 1 мл культуральной среды. В результате выполнения первого этапа, токсичная концентрация выявлена не была. Таким образом, для дальнейшего изучения генотоксичности была взята концентрация 40 мкг/мл (по рекомбинантным белкам) (или 100 мкл/мл по готовой лекарственной форме) в объеме 0,1 мл.

Параллельно экспериментальной, были введены группы отрицательного (полифосфатный буфер, PBS) и положительного контроля (метилметансульфонат, 50 мкл/мл для *in vitro*-теста и 50 мкг/кг для *in vivo*-теста).

Исследования ДНК-повреждений *in vivo* проводили на мышах-самцах, гибридах первого поколения (СВА×С57BL/6)<sub>F<sub>1</sub></sub> в дозах 0,084, 2,5 и 25 мл/кг. Количество животных в каждой группе равнялось 10. Через 6 и 24 часа после введения препарата у животных забирали кровь и ткань печени для выделения лимфоцитов и клеток печени согласно методическим рекомендациям по изучению генотоксических свойств природных и синтетических соединений (Дурнев с соавт., 2006). При выборе доз руководствовались средней терапевтической дозой, в которой изучаемый препарат планируется для клинического применения. Расчет доз для животных осуществляли по методу эквитерапевтических доз с учетом коэффициента поверхности тела. Максимальный объем при внутримышечном введении составил 0,5 мл/20 г.

Анализ результатов эксперимента отрицательно-го контроля показал отсутствие повреждений ДНК как в экспериментах *in vitro*, так и в экспериментах *in vivo* (лимфоциты периферической крови и клетки печени мышей) на обоих временных промежутках

(6 и 24 часа). Анализ результатов экспериментов с положительным контролем (метилметансульфонат) показал максимальное повреждение ДНК в экспериментах *in vitro* и *in vivo* как через 6 часов от начала эксперимента, так и через 24 часа. На 100 подсчитанных клеток в среднем приходилось 100 клеток 4-го класса повреждения.

В результате исследования было установлено, что препарат Терапевтическая вакцина не обладает генотоксической активностью на обоих временных промежутках в экспериментах *in vitro* при концентрации действующих веществ 40 мкг/мл. В экспериментах *in vivo* для доз 0,084 и 2,5 мл/кг генотоксическая активность Терапевтической вакцины также установлена не была. При изучении генотоксичности препарата Терапевтическая вакцина *in vivo* в дозе 25 мл/кг были установлены статистически достоверные различия в уровне повреждений ДНК в клетках печени самцов мышей, подвергавшихся воздействию изучаемого препарата по сравнению с контролем, что обусловлено наличием алюминия гидроксида в составе готовой лекарственной формы.

## БИОАНАЛОГИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И РЕГУЛИРОВАНИЕ ИХ ОБРАЩЕНИЯ

**Лиджиева А.А., Ядренцева Е.Н., Смолярчук Е.А., Бушманова А.В.**  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, НИИ Фармации, Москва

Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам является ведущим регуляторным органом по разработке нормативных актов касательно биотехнологических лекарственных препаратов: Директива 2003/63/ЕС, Директива 2004/27/ЕС, Руководство по подобным биологическим лекарственным продуктам 2005 г. В данных документах отражены общие понятия и положения по регулированию обращения биосимиляров. Также есть руководства по проведению доклинических и клинических исследований, контролю качества, оценке иммуногенности и приложения по вопросам доклинических и клинических исследований для отдельных классов биосимиляров:

- для соматотропина;
- для инсулина;
- для гранулоцитарного колониестимулирующего фактора;
- для эритропоэтина;
- для моноклональных антител;
- для низкомолекулярных гепаринов;
- для интерферонов альфа.

Анализ сопоставимости должен показывать, что биосимиляры полностью идентичны по эффек-

тивности, безопасности и качеству оригинальному биотехнологическому препарату. Но даже при полном соблюдении технологии производства клиническая эффективность биосимиляров может отличаться даже от серии к серии. Поэтому, при их регистрации требуется проведение клинических исследований.

Однако и после регистрации необходимо также следить за безопасностью биосимиляра, так как временные рамки клинических исследований не позволяют полностью выявить ряд побочных явлений и иммуногенность препарата. Например, при длительном применении рекомбинантных препаратов в организме пациентов вырабатываются антитела, которые нейтрализуют его. Истечение сроков патентной защиты на большинство оригинальных биопрепаратов создало предпосылки к внедрению аналогичных биопрепаратов, так называемых биосимиляров.

Среди основных факторов развития рынка биосимиляров называют умеренную цену по сравнению с оригинальными продуктами, широкую сферу применения, увеличение заинтересованности в них государства.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЛИНИЯ МЫШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ МУЦИНА-2 – МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБИОТИКОВ

Литвинова Е.А., Кожевникова Е.Н., Мошкин М.П.

Институт цитологии и генетики Сибирское отделение Российской академии наук

Изучение воспаления в кишечнике и связанного с ним дисбактериоза у человека является одним из наиболее активно развивающихся и перспективных направлений современной медицины и биологии (R.Sartor, NatureClin. Pract. Gastroenterol. Hepatol., 2006; L. Jostins, Nature, 2012). К настоящему моменту созданы различные модели кишечных воспалений на животных для изучения всех аспектов этих процессов (A.Mizoguchi, ProgMolBiolTranslSci., 2012). Основными признаками воспаления кишечника являются отек, снижение количества основного протеогликанамукозального слоя кишечника (муцина-2), активация иммунных клеток (K.Bergstrom, PloSPathogens, 2010). Совокупность этих проявлений часто приводит к колоректальному раку.

Основным способом лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона, а также сопутствующих бактериальных инфекций являются антибиотики широкого спектра действия (W.Alexander, InfectiousDiseasesNews, 2005; M.DiStefano, G.R.Coraza, Chemotherapy 2005). Показано, что применение антибиотиков приводит к изменению состава симбиотической микрофлоры кишечника (дисбактериозу), к развитию воспалительных процессов и уменьшению толщины кишечного протеогликана (S.Rakoff-Nahoum, Cell, 2004; C. Ubeda, J ClinInvest. 2010; M. Wlodarska, InfectionandImmunity, 2011).

Новые антибактериальные препараты испытывают, главным образом, на животных с нормальной функцией кишечника (Lingetal., 2015). Вместе с тем, реакция организма на терапию антибиотиками зависит от состояния кишечной микрофлоры, нарушение которой может приводить к серьезным осложнениям (J.Ayres, NatMedicine, 2012; N. Kamada, NatureReviews, 2013). Поэтому для определения границ применения новых антибактериальных средств целесообразно их тестирование на модельных организмах с генетической предрасположенностью к нарушениям кишечной микрофлоры.

Исходя из сказанного, **цель работы** заключалась в исследовании реакции на антибактериальную терапию у мышей с генетически обусловленным дефицитом муцина-2, как потенциальных модельных объектов для тестирования фармакологической безопасности новых антибиотиков.

В данной работе мы испытали три известных антибиотика (кларитромицин, амоксицилин, метронидазол) на животных с дефицитом основного кишечного протеогликана – муцина-2. Подобную

многокомпонентную схему используют для лечения *Helicobacterspp.* у животных и человека. Работа выполнена в Центре генетических ресурсов ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010) на мышах трех генотипов: C57BL/6Jmuc2<sup>-/-</sup>kaiso<sup>-/-</sup>, C57BL/6Jmuc2<sup>+/+</sup>kaiso<sup>-/-</sup>, C57BL/6Jmuc2<sup>+/+</sup>kaiso<sup>+/+</sup>. Животных содержали в индивидуально-вентилируемых клетках на стандартном рационе (Sniff, Германия) и обеспыленных опилках. У животных проводили мониторинг патогенов согласно международным требованиям содержания животных SPF-статуса. Каждой группе мышей в возрасте 12-14 недель в течение двух недель добавляли в питьевую воду либо три антибиотика, либо каждый поотдельности. У животных определяли изменение веса и состояние патогенной (*Helicobacterspp.*) и симбиотической микрофлоры (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichiacoli*) методом количественного Real-time PCR. Методом одноцепочечного конформационного полиморфизма 16spPHK оценивали весь спектр бактериального сообщества кишечника.

Три антибиотика, наряду с метронидазолом и амоксицилином по-отдельности, оказались не эффективными для элиминации *Helicobacterspp.* у мышей с дефицитом муцина-2. Наряду с неэффективным лечением тремя антибиотиками наблюдали 60% гибель животных данной линии. Тогда как животные C57BL/6Jmuc2<sup>+/+</sup>kaiso<sup>-/-</sup> и C57BL/6Jmuc2<sup>+/+</sup>kaiso<sup>+/+</sup> имели 100% выживание без снижения веса и полное устранение инфекции *Helicobacterspp.* Только лечение кларитромицином давало позитивный антибактериальный эффект после недельного курса терапии. Но две недели спустя 90% животных, получавших кларитромицин, погибло. Проведенный нами бактериальный анализ показал, что недостаток муцина-2 и лечение антибиотиками приводят к изменению симбиотической микрофлоры кишечника, что может быть причиной их гибели.

Таким образом, применение антибиотиков животными с дефицитом муцина может быть не только малоэффективным для элиминации патогена, но и опасным для их жизни. Высокая восприимчивость к токсическому действию антибиотиков дает основание для использования мышей с дефицитом муцина-2 в качестве тест-объекта для оценки фармакологической безопасности новых средств антибактериальной терапии.

Работа поддержана грантами РФФИ 15-04-07653 и РФФИ 14-04-32059.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ ТРЕХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: CUCURBITA PERO, TANACETUM VULGARE, JUGLANS REGIA

**Максимов М.Л., АльДжомма Р., Стрелева А.В., Шамсиев А.М., Свистунов А.А., Шамсиев Ж.А., Садыков В.М., Чебышев Н.В., Габченко А.К., Ашуров А.А., Вахидова А.М., Сапожников С.А., Мухитдинов Ш.М., Балаян Э.В.**  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,  
Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

Эхинококкоз относится к наиболее опасным и тяжелым паразитарным заболеваниям. Почти единственным методом лечения является хирургическое вмешательство, которое не всегда дает излечение. Актуальна разработка консервативного метода лечения эхинококкоза. На первом этапе исследований нами была сделана попытка лечения эхинококкоза одним гомеопатическим препаратом.

Химиотерапия использовалась в послеоперационном периоде при нерадикальных эхинококкэктомиях, когда по различным причинам отдельные мелкие кисты заведомо удалить не удавалось. Лечебная схема использовалась также как самостоятельный метод лечения у больных с множественным поражением органов мелкими эхинококковыми кистами, не подлежащими оперативному удалению; при одиночных небольших до 3 см в диаметре кистах, расположенных в труднодоступных зонах; в случаях раннего выявления рецидива заболевания.

56 взрослых больных эхинококкозом печени пролечены гомеопатическим препаратом Cucurbita pero C6 в течение 35 дней. Мы использовали гранулы гомеопатические, купленные в аптеках города Москвы. Четыре гранулы растворяли в 150 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался. После 10 встряхиваний за 20–30 мин. до завтрака делался один большой глоток. Приблизительно через 2 часа после завтрака таким же способом делался второй глоток; третий глоток — за 20–30 мин. до обеда, четвертый — через 2 часа после обеда, пятый — за 20–30 мин до ужина,

шестой — за 20–30 мин. перед сном. Побочного действия препарата не отмечалось. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовали по методике авторов. Побочного действия гомеопатических препаратов не отмечалось. Хороший противоэхинококковый результат отмечен у 29-ти (51,87%), удовлетворительный — у 15-ти (26,96%), неудовлетворительный — у 12-ти (21,17%). Таким образом, при химиотерапии эхинококкоза печени у взрослых больных эффективным препаратом оказался гомеопатический препарат Cucurbita pero C6.

55 взрослых больных эхинококкозом печени пролечены тремя гомеопатическими препаратами: Cucurbita pero C6, Tanacetum vulgare C6, Juglans regia C6. в течение 35 дней. Мы использовали гранулы гомеопатические, купленные в аптеках города Москвы. Четыре гранулы каждого препарата растворяли в 150 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Далее применялись по описанной нами схеме. Хороший противоэхинококковый результат отмечен у 35-ти (63,64%), удовлетворительный — у 12-ти (21,81%), неудовлетворительный — у 18-ми (14,55%). Таким образом, применение одновременно трех гомеопатических препаратов повысило хороший противоэхинококковый эффект более чем на 10%, если при применении только одного гомеопатического препарата Cucurbita pero C6 хороший результат противоэхинококкового лечения был равен

51,87%, при использовании трех препаратов он повысился до 63,64%. Побочное и токсическое действие применения трех препаратов тщательным исследованием исключено.

## СОЗДАНИЕ МАКЕТА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СКРИНИНГА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА PARP1

**Малюченко Н.В., Кулаева О.И., Никитин Д.В., Студитский В.М.**  
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова

Одной из перспективных молекулярных мишеней для поиска противоопухолевых лекарственных соединений является фермент поли(АДФ-рибозо)

полимераза 1 (PARP1). PARP1 является распространенным ядерным белком (1–2 миллиона молекул на клетку) и выполняет функцию «сенсора» разрывов

ДНК. При возникновении разрывов ДНК PARP1 связывается с участками поврежденной ДНК за счет так называемых «цинковых пальцев», при этом активируется его ферментативная активность. В результате поли(АДФ)-рибозилирования происходит деконденсация хроматина в месте разрыва, что облегчает доступ ферментов репарации ДНК. Участие PARP1 в репарации обеспечивает жизнеспособность не только нормальных, но и опухолевых клеток. При той генетической нестабильности, которая наблюдается у опухолевых клеток, репарирующая активность PARP1 является необходимым фактором выживания. Получено множество данных о вовлеченности PARP1 в процесс канцерогенеза. Так, повышенная экспрессия PARP1 наблюдается при меланомах, опухолях легких и молочной железы и др. При этом высокий уровень экспрессии PARP1 является прогностическим признаком и связан с худшим прогнозом выживаемости. Кроме того, экспрессия PARP1 коррелирует с устойчивостью опухолей к терапии.

Ингибиторы PARP1 являются перспективными противоопухолевыми агентами. Поскольку лучевая терапия и многие химиотерапевтические подходы в лечении опухолевых заболеваний действуют посредством повреждения ДНК, ингибиторы PARP1 применимы для усиления действия традиционных методов лечения и действуют как химио- и радиосенсибилизаторы. Все существующие ингибиторы PARP1 являются никотиамидными миметиками и ориентированы на связывание с каталитическим доменом PARP1 и конкуренцию с НАД<sup>+</sup>. НАД<sup>+</sup> является кофактором, который взаимодействует со многими ферментами (включая PARP1), вовлеченными в ряд клеточных процессов и поэтому конкуренция с НАД<sup>+</sup> приводит к высокой токсичности ингибиторов PARP1. Кроме того, вопрос о безопасности длительного применения существующих ингибиторов PARP1 остается открытым. Известно, что опухолевые клетки обладают способностью быстро развивать устойчивость при длительной терапии единственным препаратом. Эти проблемы привели к тому, что многие ингибиторы PARP1 «сошли с дистанции» на I и II стадиях клинических исследований из-за высокой неспецифичной токсичности и ряда побочных эффектов на организм пациентов. Поэтому, актуальна задача поиска новых селективных ингибиторов PARP1 с пониженной токсичностью. Для этого требуются новые подходы к поиску и новые системы скрининга ингибиторов PARP1.

Поскольку PARP1 состоит из нескольких функциональных доменов и обладает дополнительными, помимо ферментативной, активностями (в частности — ДНК-связывающей и транскрипционной), то активность PARP1 можно регулировать ингибированием данных функциональных доменов. По мнению авторов, **поиск соединений**, способных предот-

вращать участие PARP1 в процессе транскрипции, может привести к разработке нового класса лекарственных соединений, имеющих более высокую специфичность и менее выраженные побочные эффекты. Используя полученную ранее авторами систему транскрипции в нуклеосомных системах *in vitro* (рисунок 1), становится возможным поиск и проверка транскрипционных ингибиторов PARP1.



Рис. 1. Схема системы скрининга ингибиторов PARP1.

Система собирается из высокоочищенных компонентов: отдельно осуществляется сборка нуклеосомы из очищенных гистонов и коротких фрагментов ДНК определенной последовательности, затем происходит лигирование нуклеосом с РНК полимеразным комплексом; затем добавляют нуклеотиды и анализируют продукты транскрипции. Методы анализа могут быть как биохимические, так и флуоресцентные. На стадии до запуска транскрипции в данную систему можно внести PARP1 как молекулярную мишень. В таком виде система готова для тестирования различных химических соединений — потенциальных ингибиторов PARP1

Наши предварительные исследования показывают, что PARP1 стимулирует процесс транскрипции в данной системе (рисунок 2).

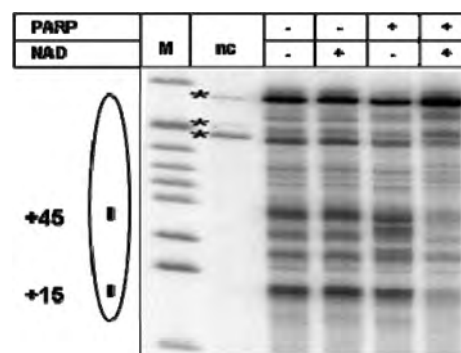


Рис. 2. Анализ транскрипции PARP1 с помощью электрофореза в денатурирующих условиях.

Позиция нуклеосом отмечена овалом. Видно, что в отсутствие PARP1, процесс транскрипции идет с ярко выраженным паузированием РНКполимеразы, в положениях 15 и 45 п.н. от промотер-проксимальной границы. При внесении PARP1 и НАД<sup>+</sup> процесс транскрипции значительно усиливается, паузирование снижается, выход транскриптов увеличивается. Таким образом, система чувствительна

к внесению PARP1 и готова для скрининга разных химических соединений.

**Благодарности:** Работа осуществлена при финансовой поддержке ФЦП Минобрнауки РФ (соглашение о предоставлении субсидии №14.604.21.0063 от 27 июня 2014 г. RFMEFI60414X0063), индустриального партнера ООО «Компания Хеликон»

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**Медушева Е.О., Филатов В.Н., Бобрышев Д.В., Бейер Э.В., Филатов Н.В.**  
ОАО «Научно-исследовательский институт текстильных материалов»,  
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ.

Проведены доклинические исследования гемостатического средства, представляющего по химической структуре биodeградируемый полимерный продукт в форме порошка на основе модифицированной целлюлозы, содержащей гемостатический и антибактериальный компоненты (ε-аминокапроновую кислоту, лизоцим). Изучение безопасности проведено в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Вид, размер и характеристики тест-систем соответствуют видам доклинических исследований, и обусловлены исследованием общей и специфической токсичности препарата.

Исследована острая токсичность препарата при трех путях введения на двух видах лабораторных животных. Значения LD<sub>50</sub> испытуемого препарата при внутрижелудочном введении и накожном нанесении (на неповрежденную и скарифицированную кожу) составляют более 5000 мг/кг, что позволяет отнести согласно гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007-76 данное лекарственное средство к 4 классу опасности. Исследован диапазон переносимых, токсических и летальных доз препарата при внутрибрюшинном пути введения на лабораторных животных. Обнаружено, что минимальная испытанная доза (500 мг/кг) не вызывает каких-либо значимых изменений состояния крыс и мышей, судя по всем изученным показателям, а также результатам последующих патоморфологических исследований и, следовательно, является нетоксичной. Максимально переносимой дозой (LD10) для крыс является 1530 мг/кг, для мышей — 667 мг/кг. Частично смертельная доза препарата (LD16) для крыс составляет 1720 мг/кг и для мышей — 825 мг/кг. LD50 изученного лекарственного средства при внутрибрюшинном введении крысам обоего пола составляет 2600±410 мг/кг и мышам обоего пола 1670±210 мг/кг. Смертельной дозой, близкой к аб-

солютной (LD84), для крыс является 3900 мг/кг, для мышей — 3220 мг/кг.

Коэффициент кумуляции, полученный в ходе исследования субхронической токсичности, составляет 2,2 для крыс и 2,6 для мышей, что свидетельствует об отсутствии у препарата кумулятивных свойств и о развитии к нему привыкания.

При местном применении и внутрижелудочном введении во всех исследованных дозах — терапевтической (140 мг/кг), превышающей терапевтическую в 5 раз (700 мг/кг) и 10 раз (1400 мг/кг) — ЛС не влияет на регистрируемые показатели и не оказывает хронического токсического действия. Внутрибрюшинное введение минимальной исследованной дозы препарата, эквивалентной терапевтической (140 мг/кг), а также промежуточной дозы ЛС (270 мг/кг у крыс и 200 мг/кг у мышей) не вызывает изменений регистрируемых параметров и не оказывает токсического действия. Максимальные исследованные дозы — 390 мг/кг у крыс и 250 мг/кг у мышей оказывают токсическое действие.

При оценке реакции активной кожной анафилаксии, использовании метода накожных аппликаций и конъюнктивной пробы алергизирующего действия у испытанного препарата не выявлено. При исследовании влияния терапевтической и 10-кратной терапевтической доз ЛС на состояние гуморального и клеточного иммунитета обнаружено, что в изученных дозах ЛС не влияет на уровень IgG в плазме крови, не вызывает развития реакции гиперчувствительности замедленного типа и не меняет фагоцитарную активность лейкоцитов, что свидетельствует об отсутствии у препарата иммунотоксического действия. При исследовании репродуктивной токсичности ЛС обнаружено, что такие показатели репродуктивного здоровья животных как качество желтых тел в яичниках, резорбций плодов, мест имплантации, предимплантационная и постимплантационная гибель в опытной группе не отличаются от

контрольных значений. ЛС не оказывало повреждающего действия на эмбрионы животных. Внешний осмотр плодов после вскрытия беременных самок во всех группах не выявил аномалий развития глаз, лицевого и мозгового черепа, конечностей, хвоста, что говорит об отсутствии репродуктивной токсичности. Мутагенность ЛС была изучена анателофазным методом цитогенетического анализа и путем изучения индукции доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках крыс. Мутагенное действие не выявлено. Исследование канцерогенных свойств ЛС проводилось на микроорганизмах и лаборатор-

ных животных. При оценке способности вызывать генные мутации у микроорганизмов, индукцию хромосомных aberrаций и микроядер в клетках костного мозга млекопитающих канцерогенного действия у биodeградируемого гемостатического лекарственного средства не выявлено.

Полученные факты, свидетельствующие об отсутствии у биodeградируемого гемостатического лекарственного средства специфической фармакологической токсичности, служат основанием для рекомендации к проведению клинических исследований препарата.

## ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РФ

Мурашев А.Н.

*Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова Российской академии наук*

В РФ доклинические исследования лекарственных средств для медицинского применения контролируются Росздравнадзором путем проведения плановых выездных проверок организаций, их выполняющих. Предметом таких проверок является оценка соблюдения требований, установленных: Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении правил лабораторной практики»; ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Информацию о результатах плановых выездных проверок организаций, выполняющих доклинические исследования лекарственных средств для медицинского применения, можно найти на сайте Росздравнадзора.

В настоящее время в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» внесены изменения, которые отражены в Федеральном законе от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». В части 2 статьи 11 «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения» этого закона записано: «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти». Таким образом, в исполнении закона проведение доклинических исследований в РФ должно осуществляться в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP). С 2014 года в РФ начала функционировать Национальная система надлежащей ла-

бораторной практики. Согласно Постановлению правительства от 17.12.2013 №1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики...» Федеральная служба по аккредитации (Росаккредитация) назначена органом по мониторингу испытательных лабораторий на предмет их соответствия принципам GLP. Получение признания соответствия принципам GLP осуществляется испытательными лабораториями в добровольном порядке. Информация о результатах инспекций Росаккредитации заносится в соответствующий реестр, с которым можно ознакомиться на сайте. Итак, испытательные лаборатории в добровольном порядке могут получить признание соответствия принципам GLP в Росаккредитации, что может указывать на исполнение Федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Очевидно, информация о результатах инспекций Росаккредитации может быть использована Минздравом при оценке результатов доклинических исследований с целью принятия решения о регистрации лекарственных средств или о выдаче разрешения на проведение клинических исследований.

Третьим документом, которым Росздравнадзор руководствуется при проведении проверок организаций, выполняющих доклинические исследования, является приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 №708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Однако в этом приказе имеется ряд положений, которые вызывают вопросы, например, термином «протокол» обозначены документы, которые несут разные функциональные значения. В пункте 6

приказа записано: «Доклинические исследования проводятся по утвержденному плану с ведением протокола. В протоколе фиксируются действия, связанные с выполнением процедур, осуществляемые в соответствии с утвержденным планом». В данном случае под термином «протокол» подразумевается документ, в котором фиксируются первичные данные. В пункте 13 этого же приказа звучит: «Ответственный исполнитель организует и контролирует:

а) проведение исследования в соответствии с утвержденным планом;

б) выбор соисполнителей в соответствии с протоколом доклинического исследования;

в) оформление протокола доклинического исследования, изменений к нему».

В этом контексте термином «протокол» обозначен документ, который называют план исследования. Таким образом, можно констатировать, что термин «протокол» в приказе употреблен не корректно.

Следует также отметить, что в пункте 12 приказа записано, что «руководитель организации согласовывает план доклинического исследования, организует работу по его выполнению, назначает ответственного исполнителя». Согласно GLP (ГОСТ Р 53434-2009) руководитель организации не согласовывает план доклинического исследования, а утверждает его. Руководитель организации назначает на каждое исследование руководителя, который организует работу по его выполнению, осуществляет общее руководство проведением исследования, а также отвечает за подготовку отчета. Ответственный исполнитель по GLP назначается только в случае проведения исследования на нескольких площадках, и действует он от имени руководителя исследования. Резюмируя информацию о приказе, можно заключить, что некоторые его положения не соответствуют принципам GLP, а соответственно Федеральному закону от 22.12.2014 №429-ФЗ. Выход из данного положения очевиден, приказ Минздравсоцразвития от 23.08.2010 №708н требует коррекции.

## ИЗУЧЕНИЕ БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКОГО АНТИДОТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС НА МЫШАХ-НОКАУТАХ

**В.А.Паликов<sup>2</sup>, Ю.А.Паликова<sup>2</sup>, И.В.Смирнов<sup>3</sup>, И.А.Дьяченко<sup>1</sup>, А.Н.Мурашев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Пущино.

<sup>2</sup> – Государственное бюджетное образовательное учреждение Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград.

<sup>3</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 200 000 человек ежегодно умирают в развивающихся странах в результате отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС). Бутирилхолинэстераза (БухЭ) обладает способностью стехиометрически связывать токсины, ингибирующие ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Это делает человеческую БухЭ очень актуальным предметом для изучения в качестве биологической ловушки при отравлениях фосфорорганическими соединениями. ФОС являются необратимыми ингибиторами холинэстераз, ацетилхолинэстеразы, и бутирилхолинэстеразы. АХЭ играет главную роль в холинергической системе, завершая действие ацетилхолина. Основной причиной острой токсичности ФОС является необратимое ингибирование АХЭ.

В отличие от плазмы мышей, плазма крови человека не содержит карбоксилэстеразы которая является важным эндогенным ферментом, участвующим в детоксикации ФОС.

В биомодели в качестве ФОС был использован параоксон. Для того, чтобы максимально снизить фоновую активность эндогенной карбоксилэстеразы у мышей-нокаут по гену бутирилхолинэстеразы (Bche-ko), был использован ингибитор крезилбензодиафосфориноксид (CBDP) в дозе 1,5 мг/кг, который полностью подавлял действие данного фермента.

Исследование условно было разделено на 2 этапа:

На первом этапе группам мышей подкожно был введен блокатор CBDP, после чего через 30 минут внутривенно вводился параоксон 0,4; 0,5 и 0,55 мг/кг. Так же проводился клинический осмотр состояния для выживших животных.

По результатам первого этапа были выбраны две дозы параоксона 0,55 и 0,5 мг/кг, в соответствие с которыми погибало 100% и 50% животных. Подкожно был введен блокатор CBDP, затем через 15 минут мыши внутривенно получали БухЭ, после чего внутривенно вводился параоксон.

Результаты. При введении БухЭ мышам, по-

лучавшим летальную дозу параоксона 0,55 мг/кг наблюдали 80% выживаемость мышей-нокауты Bche-ko, а при введение параоксона в дозе 0,5 мг/кг — выживало 100% животных.

Таким образом, проведено исследование протективной активности бутирилхолинэстеразы при отравлении параоксоном на *in vivo* моделях. Показана высокая активность БУХЭ.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИПЕПТИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА, СЕЛЕКТИВНО ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩЕГО С ПУРИНЕРГИЧЕСКИМИ РЕЦЕПТОРАМИ

**Паликова Ю.А.<sup>2</sup>, Паликов В.А.<sup>2</sup>, Андреев Я.А.<sup>3</sup>, Дьяченко И.А.<sup>1</sup>, Мурашев А.Н.<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Пушкино.

<sup>2</sup> — Государственное бюджетное образовательное учреждение Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград.

<sup>3</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва.

Восприятие боли — важная способность организма, позволяющая избегать раздражителей и минимизировать наносимый ему вред. Используемые в настоящее время анальгетики характеризуются рядом недостатков, и ведущие исследовательские коллективы и фармацевтические компании заняты разработкой новых болеутоляющих средств. Источником новых мощных анальгетиков могут служить природные яды. Из Среднеазиатского паука-волка исследователи базовой кафедры МФТИ и ИБХ РАН выделили пуротоксин (РТ1) — пептид, ингибирующий один из важнейших подтипов болевых рецепторов человека.

Целью работы является изучение анальгетической активности рекомбинантного полипептида РТ-1 на мышах CD-1. Анальгезирующее действие РТ-1 мы проверяли с помощью теста гиперчувствительности, спровоцированной СФА. Группам животных в заднюю лапу субплантарно вводили смесь СФА (полного адьюванта Фрейда) с 0,9% NaCl (1:1). Через 21–24 часа после введения СФА эксперимен-

тальным животным внутривенно вводили РТ-1 в дозах 2; 1; 0,1; 0,01; 0,001 мг/кг в соответствии с групповой принадлежностью, контрольным животным — 0,9% NaCl внутривенно. Через 15 минут и 24 часа проводили испытание порога болевой чувствительности.

Результаты: При внутривенном способе введения по результатам теста гиперчувствительности, спровоцированной СФА через 15 минут в дозах 0,01; 0,1 и 1 мг/кг были отмечены достоверные отличия между экспериментальными и контрольными группами. При тестировании через 24 часа достоверных отличий отмечено не было.

Таким образом, проведено исследование анальгетической активности РТ-1 в тесте гиперчувствительности, спровоцированной СФА при внутривенном введении РТ-1 в различных дозировках и тестированием в различные временные интервалы. Показана высокая фармакологическая активность РТ-1 в различных дозировках и различных временных точках.

## КРИТЕРИИ КАТЕГОРИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ВОДИТЕЛЕЙ

**В.В. Попов<sup>1,2</sup>, Ю.А. Исакова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД», г. Москва,  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ

Одной из основных причин дорожно-транспортных происшествий является «человеческий фактор». На состояние водителя оказывают влияние множество экзогенных и эндогенных факторов, как например, возраст, переутомление, снижение бдительности, психоэмоциональный стресс, воздействие наркотических, психотропных веществ, алкоголя, хронические и острые заболевания, а также воздействие лекарственных препаратов. В помощь

практикующим врачам регулярно разрабатываются и обновляются категоризационные системы лекарственных средств (ограничительные списки) — базы данных лекарственных средств с указанием их классификационной группы, определённой на основании его особенностей по воздействию на важные для водителя качества. Установлено, что одно и то же лекарственное средство в разных категоризационных системах может относиться к разным группам «опас-

ности». Лекарственные средства могут ухудшать профессиональные качества водителей и лиц операторских профессий в результате проявления терапевтического эффекта или нежелательных реакций.

Целью данной работы была оценка критериев категоризации лекарственных средств с точки зрения безопасности их применения для лечения водителей и лиц операторских профессий посредством анализа процесса развития существующих в мировой практике категоризационных систем и методических подходов к их созданию. Была собрана информация о категоризационных списках лекарственных средств, а именно: обзорные статьи по теме (источник — информационная база данных Pubmed, Medline Cochrane databases), методические указания кафедры Железнодорожной медицины РАПС МИИТ (2011г.), существующие классификационные системы и регистры лекарственных средств по влиянию на функции и состояние водителей (DRUID, ICADTS, классификация кафедры железнодорожной медицины РАПС МИИТ (А.З. Цфасман и соавт., 2011г.), Wolschrijn, Belgian BLT/BIVV, Spanish DGT/UV, semFYC/UV, French GERMT, официальная французская классификация, Portuguese INFARMED, German Rote Liste, официальный греческий перечень лекарственных средств, запрещённых к применению у водителей, Greek NOM list, Dutch RDSAP list, Norwegian Catalogue, Finnish and Danish lists). В ходе работы были проанализированы критерии катего-

ризации лекарственных средств по уровню опасности для водителей, использованные в различных категоризационных системах мира. Показано, что в РФ существует классификационная система лекарственных средств по влиянию на профессионально значимые функции только в рамках ведомственной железнодорожной медицины.

По итогам оценки определено, что наиболее актуальным и комплексным методологическим подходом обладает категоризационная система, созданная по результатам европейского проекта DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines, <http://www.druid-project.eu/>, 2011), согласно которому при оценке категории «опасности» лекарственного средства интегрируется и учитывается следующая информация:

Фармакологические свойства.

Результаты рандомизированных клинических исследований, а также экспериментальных и эпидемиологических исследований.

Данные мониторинга безопасности клинического применения.

Таким образом, наряду с общей клинической оценкой нежелательных эффектов фармакотерапии, крайне важным является оценка воздействия лекарственных средств на профессионально значимые качества водителей и лиц операторских профессий. Для РФ необходимым является внедрение в широкую медицинскую практику отечественных наработок и европейского опыта (DRUID).

## ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХСЯ ПЕЧЕНЬЮ, В СИСТЕМЕ *IN VITRO* С ИМИТАЦИЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Пулькова Н.В.<sup>1</sup>, Зырина А.Н.<sup>1</sup>, Тоневицкая С.А.<sup>2</sup>, Сахаров Д.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ООО НТЦ «БиоКлиникум», <sup>2</sup>МГТУ «МАМИ»

Доклинические исследования токсичности лекарственных средств проводятся с использованием лабораторных животных, что вследствие видовой специфичности примерно в 20% случаев становится причиной непрохождения I стадии их клинических испытаний. Альтернативой являются исследования с использованием клеточных моделей органов и тканей человека, культивированных в специальных устройствах, микробиореакторах, обеспечивающих замкнутую циркуляцию питательной среды, имитируя тем самым *in vivo* условия. Известно, что многие лекарственные средства оказывают гепатотоксическое действие, в тоже время вследствие биотрансформации в клетках печени они могут образовывать цитотоксичные метаболиты. В настоящее время известно, что наибольшее сходство с нормальными гепатоцитами имеют дифференцированные клетки линии HepaRG. При культивировании клеток в

виде сфероидов они принимают форму и образуют межклеточные контакты, характерные для клеток печени человека в составе органа.

В работе методом «висячая капля» с последующим культивированием в планшете с низкой адгезией получали сфероиды диаметром 200 мкм, состоящие из 5000 дифференцированных клеток HepaRG, при этом некротические клетки в составе сфероида не отмечались. Структурную целостность трехмерной модели в составе с функционально активными клетками печени выявляли при иммуноцитохимическом окрашивании на ZO-1 (формирование плотных контактов между клетками), F-актин (строение цитоскелета), MRP2 (транспортер лекарственных средств, локализующийся в апикальной части гепатоцитов), CYP3A4 (цитохром P450 3A4, важнейший фермент I фазы метаболизма ксенобиотиков) и CK19 (цитокератин 19, структурный

белок холангиоцитов). Интересно, что в отличие от двумерной культуры (2D) дифференцированных клеток НераRG-органотипическая трехмерная (3D) клеточная модель эффективнее воспроизводила функции печени. Так, выявили, что при культивировании в виде сфероидов клетки НераRG в значительной степени выделяли альбумин и глюкозу в питательную среду в отличие от 2D модели.

При культивировании сфероидов дифференцированных клеток НераRG, в микробиореакторе «Гомункулус», разработанном в ООО НТЦ «БиоКлиникум», с использованием ПЦР в режиме реального времени, выявили, что культивирование в условиях заданного значения работы микронасоса (3 Гц,  $\pm 10$  кПа) приводило к увеличению уровня экспрессии мРНК генов, кодирующих белки метаболизма лекарственных средств (*CYP2B6*, *CYP2E1*, *MDR1*, *MRP2*). Более того, выявили цитотоксические эффекты действия циклофосфамида с учетом процесса его биотрансформации в клетках печени путем проведения совместного

культивирования кератиноцитов человека линии HaCatc3D моделью НераRG. Так, при культивировании в условиях микробиореактора в течение 48 ч с клетками печени в питательной бессывороточной среде универсального состава, содержащей 3,6 мМ циклофосфамида (IC 10 для 3DНераRG при культивировании в стандартной питательной среде), жизнеспособность культуры клеток HaCat уменьшилась на 40% по сравнению с культивированием без сфероидов дифференцированных клеток НераRG (цитотоксический тест с нейтральным красным).

Таким образом, культивирование в условиях микробиореактора с имитацией микроциркуляции питательной среды может являться перспективной моделью для *invitro* оценки токсичности лекарственных средств с учетом их метаболизма в клетках печени.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» (Соглашение о предоставлении субсидий № 14.579.21.0018).

## ИСТОРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ХРОНОБИОЛОГИЯ

**Ревазова Ю.А.**

ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана, г. Москва

Известно, что в токсикологических экспериментах непременно наряду с опытными группами животных используют параллельно идущий контроль. Известно также, что наблюдаются колебания всех биохимических, гематологических, весовых и других показателей в течение экспериментов, особенно длительных. Так называемые нормативные границы созданы в результате анализа длительных наблюдений и они характерны и специфичны для разных видов животных, линий животных, возрастов и т.д. Это в полной мере относится и к микробным, культуральным и тканевым объектам, используемым *in vitro*. Подобные колебания характерны и для таких жестких нормативных критериев как частота спонтанных мутаций на различных биологических объектах. Так, частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах здорового человека составляет от 1% до 2,5%, но за последние десятилетия эта величина претерпела изменения и в некоторых исследованиях достигала 4% у людей, никак не связанных с профессиональными или средовыми рисками. В генетических экспериментах определенный объем анализируемого материала напрямую зависит от спонтанной частоты фиксируемых событий. Неслучайно в тесте Эймса Салмонелла/микросомы проводят 2-3 повторности и ставят по 2-3 чашки на каждую концентрацию изучаемого вещества. Поэтому в стандартные протоколы обязательно включается строго регламентированное количество элементов анализа.

Понятие исторического контроля было введено очень давно. Принятие решений о наличии/отсутствии реакций на введение вещества определяется, как правило, статистически значимыми различиями от параллельно идущего контроля. Но в ряде случаев авторы исследования при условии наличия слабых эффектов (но статистически значимых) апеллируют к историческому контролю, существующему в данной лаборатории. Далеко не всегда можно с определенностью судить о причинах более высоких уровней анализируемых показателей в контрольных группах при стандартных условиях содержания животных в виварии (корма, показатели температуры и влажности, световой режим и пр.) и, конечно, на тех же линиях животных или культуральных/тканевых субстратах (*in vitro*). Корректный вывод может быть сделан при условии проведения повторного опыта. В нашей лаборатории в течение одного года было проведено 6 экспериментов в доминантном летальном тесте на мышах по выявлению потенциальной мутагенности культурального препарата жень-шеня, причем в двух опытах мы получили слабый эффект, а в 4-х — нет. Анализ всех данных позволил сделать заключение об отсутствии генетической активности изучаемого препарата на основе понятия «ложно-позитивного ответа» и выбора наиболее значимых критериев в ДЛТ — постимплантационной гибели и числа мертвых эмбрионов на самку. Попытку связать колеба-

ния контрольных данных с хронобиологическими параметрами мы реализовали на тесте Эймса следующим образом. Был проведен 30-дневный эксперимент по изучению уровня спонтанных мутаций на двух штаммах салмонеллы с ежедневной постановкой в час восхода луны без добавления мутагенов по стандартному протоколу. Колебания частоты спонтанных обратных мутаций достигали трехкратного уровня, причем наивысшие показатели совпали с полнолунием. К сожалению, хронобиологические

опыты в генетической токсикологии единичны и поэтому выяснить причину колебаний показателей спонтанного мутационного процесса, помимо действия факторов окружающей среды, и связать эти причины с иными воздействиями трудно. Крайне желательными представляются совместные работы токсикологов любых специальностей и хронобиологов для выяснения причин нестабильности основных показателей медико-биологического статуса лабораторных объектов.

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ТРАВЫ КАРАГАНЫ ГРИВАСТОЙ

**Рыбакова Е.Д.<sup>1</sup>, Теселкин Ю.О.<sup>2</sup>, Павлова Л.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва.

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

**Введение:** Лекарственные растения всегда вызвали большой интерес, обусловленный тем, что, как правило, они обладают мягким фармакологическим действием, высокой безопасностью, низкой токсичностью. Опыт применения лекарственных растений в традиционной практике народного целительства Сибири и Дальнего Востока послужил поводом для активного изучения растений, традиционно применяемых в народной медицине Республики Тыва, на примере караганы гривастой (*Caragana jubata* Lam.). Это своеобразный по внешнему облику кустарник семейства бобовых. Содержит в своем составе такие группы веществ, как: флавоноиды, дубильные вещества, органические кислоты, сапонины, кумарины, стерины, сахара, эфирные масла. В народной медицине отвары корней и ветвей караганы гривастой применяют при широком спектре заболеваний. Таким образом, для внедрения в официальную медицину нового лекарственного сырья необходимо учесть один из моментов в изучении перспективных растений — это оценка безопасности.

**Цель:** В перспективе создания лекарственного растительного препарата с актопротекторным действием изучить антиоксидантную активность (АОА) и, на основе ранее полученных данных о химическом составе травы, оценить безопасность сырья трава караганы гривастой.

**Материалы и методы:** В качестве модельной системы была использована система, в которой

реакции свободнорадикального окисления люминола индуцировали добавлением 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП). За процессом окисления люминола наблюдали с помощью регистрации хемилюминесценции. Обнаружено, что введение водных извлечений из исследуемых растений в систему АБАП-люминол приводило к ингибированию хемилюминесценции люминола и появлению латентного периода, длительность которого была прямо пропорциональна количеству добавленного образца. АОА водных извлечений из растительного сырья выражали в виде количества молей тролокса на 1 г сухого вещества сырья («тролоксовый эквивалент» АОА). Измерение ХЛ люминола проводили на хемилюминометре ХЛМ-3 (ОАО «Бикап», Москва) при постоянном перемешивании и температуре 37°C.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и представлены как средняя величина  $\pm$  стандартная ошибка средней ( $M \pm m$ ).

**Результаты:** Полученные результаты АОА исследуемого растительного сырья, собранного в высокогорных районах Республики Тывы, обработаны в соответствии с полученными данными. На основе полученных данных исследования проведена оценка безопасности сырья.

**Выводы:** *Caragana jubata* — перспективный источник лекарственного растительного сырья, однако для внедрения в официальную медицинскую практику предстоит большой объем работы.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА КРЕАТИНИЛГЛИЦИНА – КАНДИДАТА В ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Саватеева-Любимова Т.Н.<sup>1</sup>, Сивак К.В.<sup>1</sup>, Веселкина О.С.<sup>2</sup>  
ФГБУН ИТ ФМБА России<sup>1</sup>, ЗАО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург<sup>2</sup>*

Известно, что нежелательные эффекты новых лекарственных средств, регистрируемые в доклинических исследованиях безопасности, могут быть обусловлены как собственно фармакодинамическими свойствами изучаемого соединения, так зависеть от дозы и длительности введения («лекарственная нагрузка»). Рациональный выбор подходов к изучению первичной фармакодинамики нового вещества характеризует его специфическую фармакологическую активность в условиях экспериментальных моделей, воспроизводящих болезни человека, раскрывает возможные механизмы развития лечебного эффекта и лежит в основе вычленения первичного и вторичного побочных действий при изучении фармакологической безопасности. Как известно, первичное побочное действие обусловлено прямым воздействием вещества на органы и ткани — мишени, а вторичное не связано с терапевтическим эффектом.

На примере кандидата в ЛС для лечения ишемического инсульта — этилового эфира креатинилглицина (ЭЭКГ), предназначенного для лечения ишемического инсульта, в доклинических исследованиях были изучены первичная фармакодинамика и фармакологическая безопасность ЭЭКГ при внутривенном болюсном введении крысам и кроликам обоего пола в течение 14-ти дней.

Эффективность ЭЭКГ была исследована в моделях фокальной ишемии мозга и коронароокклюзивного инфаркта миокарда на крысах, находящихся в состоянии наркоза тиопенталом натрия. Фокальную ишемию мозга моделировали методом эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии. После эвтаназии животных, на стандартных фронтальных разрезах головного мозга, инкубированных в 0,1% растворе трифенилтетразолия хлорида, оценивали площадь повреждения. Методом иммуноцитохимической реакции на ядерный белок NeuN подсчитывали количество неповрежденных нейронов. Для моделирования ишемии-реперфузии миокарда у животных формировали окклюзию левой коронарной артерии с созданием реперфузии в противоположном направлении. Оценка размеров анатомической зоны риска и зоны инфаркта проводили с помощью «двойного окрашивания» синим Эванса и трифенилтетразолия хлоридом.

Данные, полученные при изучении первичной фармакодинамики ЭЭКГ, показали, что последний обладает высокой эффективностью на модели фо-

кальной ишемии мозга, достоверно повышая выживаемость нейронов и снижая площадь повреждения левого полушария в области стриатума и коры мозга. В условиях экспериментального инфаркта миокарда выявлено наличие инфаркт-лимитирующего действия, характеризовавшегося снижением размера анатомических зон некроза и риска.

Учитывая то, что в патогенезе инфаркта мозга существенную роль играет активация тромбоцитов (повышение их способности к адгезии и агрегации), оценивали влияние соединения на систему гемостаза: агрегационную активность тромбоцитов цельной крови (в качестве индуктора агрегации использовали раствор динатриевой соли аденозиндифосфата (АДФ), Мм.427,2 «Reanal», Венгрия, в физиологическом растворе в конечной концентрации в пробе  $2,55 \cdot 10^{-4}$ ) и спонтанную фибринолитическую активность в эуглобулиновой фракции плазмы. Результаты исследования продемонстрировали наличие достоверного тормозящего действия изучаемого соединения на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов и ускорение спонтанного фибринолиза. Учитывая, что в эуглобулиновой фракции плазмы наиболее мобильным компонентом является t-РА-тканевой активатор плазминогена, можно предположить, что после введения ЭЭКГ креатинилглицина происходит активация эндотелия и выброс t-РА в просвет сосудов.

При изучении фармакологической безопасности этилового эфира креатинилглицина были выявлены следующие неблагоприятные фармакодинамические эффекты: относительный лейкоцитоз, наряду с моноцитопенией и тромбоцитопенией, а также невыраженное гепатотоксическое действие, заключающееся в повышении активности «печеночных» ферментов. При этом, учитывая данные вторичной фармакодинамики, можно считать, что если изменения со стороны белой крови и функциональной активности печени были обусловлены «лекарственной нагрузкой», то снижение уровня тромбоцитов — специфическим фармакологическим действием соединения.

Таким образом, данные, полученные при изучении фармакодинамики новых лекарственных средств с учетом процессов, лежащих в основе терапевтического эффекта, как раскрывают возможные механизмы «побочного действия», связанные с воздействием на ткани-мишени, так и позволяют дифференцировать их с другими выявленными нежелательными эффектами.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗЮЗНИКА ЭКСТРАКТА СУХОГО НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС

Савинова Т.Б., Крепкова Л.В.  
ФГБНУ «ВИЛАР», г. Москва

Распространенность заболеваемости щитовидной железой растет с каждым годом, поэтому профилактика и лечение указанной патологии является актуальной задачей медицины. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт в лечении болезней щитовидной железы с помощью медикаментозных препаратов (гормоны, тиреостатики). Однако в последние годы значительный интерес для исследований представляют лекарственные растения, содержащие **биологически активные вещества, проявляющие тиреотропную активность**. К таким растениям относится зюзник европейский — *Lycopus europaeus* L. (от греч. *lycos* — волк и *pus* — нога), многолетнее травянистое растение из семейства губоцветных — *Lamiaceae* (*Labiatae*), из травы которого во ВНИИ лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР) получен экстракт сухой, обладающий выраженным тиреостатическим эффектом. Целью настоящего исследования явилось доклиническое изучение репродуктивной токсичности Зюзника экстракта сухого. Исследование проведено по стандартной схеме, включающей изучение эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемых в антенатальном и постнатальном периоде развития, а также изучение влияния на генеративную функцию животных. В результате проведенных исследований были получены следующие результаты: при изучении влияния Зюзника на развитие плодов в антенатальном периоде установлено, что введение Зюзника в дозах 50, 250 и 750 мг/кг в желудок беременным крысам с 1-го по 19-й день беременности не нарушало прирост их массы тела по сравнению с контролем, а также не вызывало увеличения внутриутробной гибели 20-дневных эмбрионов и не влияло на их массу тела и кранио-каудальный размер. Анализ состояния внутренних органов эмбрионов показал, что в опытных и контрольной группах отмечали однотипные аномалии (кровоизлияния в брюшную и грудную полости, под кожу), процент которых не превышал спонтанного уровня в контроле. Изучение костной системы плодов методом Доусона выявило увеличение количества плодов с уменьшением центров окостенения грудины и укорочением, частичным окостенением и искривлением ребер, по сравнению с контролем, у потомства, подвергавшегося воздействию изучаемого экстракта в максимальной дозе 750 мг/кг.

При исследовании влияния Зюзника экстракта сухого на постнатальное развитие потомства было установлено, что в испытанных дозах 50, 250 и 750 мг/кг препарат не влиял на продолжительность

беременности крыс, количество новорожденных крысят в помете, массу их тела и смертность на протяжении 21 дня жизни, физическое развитие и формирование у них сенсорно-двигательных рефлексов и эмоционально-двигательное поведение. Необходимо отметить, что при патоморфологическом исследовании внутренних органов 30-дневных крысят установлено, что введение Зюзника в антенатальном периоде развития в дозе 750 мг/кг, вызывало у них явную гипотрофию и гипофункцию щитовидной железы, а также общетоксический эффект в виде дистрофии гепатоцитов и компенсаторной гипертрофии отдельных канальцев печени.

Проведенное исследование генеративной функции показало, что при введении Зюзника во всех испытанных дозах крысам обоего пола до спаривания с интактными животными, оплодотворяющая способность и способность к зачатию не снижались. Эмбриональная смертность, также была на уровне контроля. Родившиеся крысята по критериям физического развития и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов не отличались от контрольного потомства. При патоморфологическом исследовании установлено, что введение Зюзника экстракта сухого самкам в течение 15 дней и самцам в течение 60 дней до спаривания в дозах 250 и 750 мг/кг вызывает гипотрофию щитовидной железы, проявляющуюся уплощением тиреоидного эпителия, плотностью и неравномерностью коллоида и клеточной инфильтрацией в строме. При этом не установлено токсического действия на репродуктивные органы. У потомства, родившегося от самок, получавших до спаривания Зюзника экстракт в указанных дозах, также наблюдалось снижение функции щитовидной железы, в то время как у потомства, родившихся от спаривания самцов, получавших исследуемый экстракт в обеих дозах, с интактными самками, не выявлено подобного действия.

Таким образом, в связи с выявленным замедлением скорости окостенения у плодов, полученных от самок, которым в течение беременности вводили препарат в максимальной испытанной дозе 750 мг/кг, а также установленной гипотрофией и гипофункцией щитовидной железы у 30-дневного потомства, не следует принимать исследуемый препарат (Зюзника экстракт сухой) во время беременности.

Несмотря на снижение функции щитовидной железы, выявленную у крыс-самок и крыс-самцов, получавших до спаривания Зюзника экстракт сухой в дозах 250 и 750 мг/кг, не установлено влияния препарата на генеративную функцию подопытных животных.

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА НАСТОЙКИ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ И ТОКСИЧНОСТИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ЕЕ ОСНОВЕ

**Самылина И.А., Стреляева А.В., АльДжомма Р.**  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare*), семейство астровые (*Asteraceae*) — широко известное лекарственное растение, которое применяется как в академической медицине, так и в гомеопатии. В ГФХI издания приводится стандартизация сырья — цветков пижмы, которые могут быть использованы для получения водного извлечения и препарата танацехол. В гомеопатии предлагается использовать препарат *Tanacetum vulgare*, обладающий противопаразитарными свойствами.

Целью работы явилось изучение методом хромато-масс-спектрометрии химического состава настойки матричной гомеопатической и токсичности гранул гомеопатических, полученных на ее основе.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование проводили на приборе фирмы Agilent Technologies, состоящем из: 1) газового хроматографа 7890 (колонка HP-5, 50 м x 320 мкм x 1.05 мкм) и 2) масс-селективного детектора 5975 С с квадрупольным масс-анализатором; хроматограмма образцов — по полному ионному току; программное обеспечение — ChemStation E 02.00. Идентификацию компонентного состава (качественный анализ) проводили по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям хроматографических индексов Ковача. Относительное содержание компонентов смеси (количественный анализ) определяли вычислением соотношения площадей хроматографических пиков (методом простой нормировки). Острую и хроническую токсичность определяли на

белых линейных мышах по методикам рекомендованным Фармкомитетом МЗ России.

В настойке матричной гомеопатической было идентифицировано более 50 соединений. Наиболее важные соединения: ол 4-(2,2-Dimethyl-6-methylenecyclohexyl)butanal, 12-Methyl-E,E-2,13-octadecadien-1-ol, 1-Heptatriacotanol, Isoaromadendrene epoxide, Caryophyllene,  $\alpha$ -Cubebene, 2-Methylenecholestan-3-ol, 7-Ethynyl-1,4a-dimethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-2(1H)-naphthalenone,  $\zeta$ -Selinene, Limonen-6-ol, pivalate Formic acid, 3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatrien-3-yl ester, Spathulenol, 3,9-Epoxy-p-mentha-1,8(10)-diene Acetic acid, 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester, Ascaridole epoxide, Dihomo- $\zeta$ -linolenic acid, (-)-Myrtenyl acetate, D-Limonene Phenol, 2-methoxy-6-(2-propenyl n-Decanoic acid, Cubenol и ряд других.

По методикам «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — 827с.» на 20 белых мышах была изучена хроническая токсичность гранул гомеопатических. 10 мышей составили контрольную группу. 10 мышей получали гранулы гомеопатические в течение 30 дней. Гранулы предварительно растворялись в воде и проводилась динамизация по Никитину. Препарат вводился внутривентриально. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды. Гомеопатический препарат не обладает токсичностью и побочным действием.

## ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

**Сапожникова Т.А.<sup>1</sup>, Габдрахманова С.Ф.<sup>1</sup>, Макара Н.С.<sup>1</sup>, Хисамутдинова Р.Ю.<sup>1</sup>, Иванова Н.А.<sup>1</sup>, Зарудий А.Ф.<sup>1</sup>, Мифтахов М.С.<sup>1</sup>, Катаева Р.М.<sup>2</sup>, Азлетдинов Э.Ф.<sup>2</sup>**  
<sup>1</sup>ФГБУН Уфимский институт химии РАН (450054, г. Уфа)  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Уфа

В акушерско-гинекологической практике высоко востребованы методы медикаментозного прерывания беременности по различным показаниям вследствие их большей безопасности, эффективности и доступности по сравнению с хирургическими. В настоящее время импортный препарат мизопростол (Китай) является практически единственным препаратом, широко применяемым для проведения медикаментозного аборта. Несмотря

на эффективность, мизопростол имеет и ряд побочных эффектов [1].

11-Дезоксипроизводное мизопростола, 11-дезоксимизопростол, синтезировано в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ РАН. Доклинические исследования 11-дезоксимизопростола показали, что он проявляет утеротоническую активность в экспериментах *in vitro* [2] и абортивную активность в условиях *in vivo* [3], срав-

нимую с мизопростолом, и может стать новым отечественным препаратом, используемым для прерывания беременности наряду с мизопростолом. В связи с этим была изучена хроническая токсичность и кумулятивные свойства 11-дезоксимизопростола.

Исследование кумулятивных свойств 11-дезоксимизопростола и хронической токсичности 11-дезоксимизопростола выполнено в соответствии с рекомендациями [4].

Кумуляцию изучаемого соединения определяли методом субхронической токсичности по Lim R.K. (1961) на белых крысах — самках массой 180–200 граммов в возрасте 16–18 недель. Условия содержания и кормления согласно существующих стандартных нормативов и требований. 11-дезоксимизопростол в виде масляного раствора вводили внутривентрикулярно ежедневно в утренние часы (9–11 часов) в возрастающих дозах в течение 24 суток. Дозы рассчитывались исходя из предварительно определённой  $LD_{50}$  у крыс — самок при внутривентрикулярном введении — 210,0 мг/кг массы.

Суммарная доза за 24 дня составила 8,24  $LD_{50}$ .

Результаты эксперимента показали, что в течение 24 дней гибели животных не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии кумулятивных свойств у 11-дезоксимизопростола.

Исследования хронической токсичности выполнены на крысах, которым вводили ежедневно внутривентрикулярно 1/10 (группа 1) и 1/20 (группа 2)  $LD_{50}$  11-дезоксимизопростола. Каждая экспериментальная группа содержала по 12 животных обоего пола.

Согласно полученным данным, длительное введение соединения не оказывает значимого влияния на морфо-функциональные, биохимические параметры и физиологические процессы, а также интегральные показатели у лабораторных животных.

Таким образом, по результатам исследования хронической токсичности 11-дезоксимизопростол представляет интерес для дальнейшего изучения с целью создания перспективного лекарственного средства.

*Работа выполнена в рамках госконтракта № 14.№08.12.0013.*

## Литература

1. В.В. Абрамченко, Медикаментозный аборт, ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 130 с., (2005).
2. Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Иванова Н.А. Влияние аналога мизопростола — 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства Экспериментальная и клиническая фармакология, Т.73, №3, С.18–20. 2010.
3. Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф. и др. Средство, представляющее собой этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, проявляющее утеротоническую активность. Патент на изобретение № 2394814 от 05.02.10 г.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2013. — 944с.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКИХ У ВЗРОСЛЫХ ТРЕХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: CUCURBITA PEPO, TANACETUM VULGARE, JUGLANS REGIA

**Свистунов А.А., Максимов М.Л., АльДжомма Р., Стрелева А.В., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Чебышев Н.В., Садыков В.М., Рузыбаев С.А., Эгамбердыев Б.Н., Габченко А.К., Ашуров А.А., Вахидова А.М., Сапожников С.А.**  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва,  
Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

В ранее опубликованных работах, доложенных на Московских международных конференциях (2014, 2015) сообщалось о наших исследованиях, посвященных гомеопатическому лечению эхинококкоза легких. Приводим продолжение этих исследований. Основой наших исследований послужили три лекарственных растения: грецкий орех (*Juglans regia* L.), тыква обыкновенная (*Cucurbita pepo* L.), пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare* L.). Грецкий орех (*Juglans regia*) — лекарственное растение, которому посвящено более 10 тыс. литературных источников, отражающих использование его в народной медицине и ветеринарии. Применяется гомеопатический препарат югланс, изготовленный из листьев

грецкого ореха (Кент Л.Т., 1997). А.Г.Маленков и соавт. (1995) запатентовали препарат тодикамп, полученный из плодов грецкого ореха молочно-восковой спелости с помощью нефтяной фракции ленефр, представляющей собой часть нефти, выкипающей при температуре до 150°C. Еще до этого более 30 лет керосиновый экстракт зеленых плодов грецкого ореха успешно применялся в народной медицине для лечения радикулита, простатита, цирроза печени, иммунодефицита, опухолей (Кашницкий С., 1990).

В свое время нами из зеленых плодов грецкого ореха был создан аллопатический препарат чеблин-СК-1[1–5], который прошел в Узбекистане докли-

ническое испытание, возглавленное министром здравоохранения РУз, академиком Ф.Г. Назыровым. В эксперименте противоэхинококковая эффективность ЧСК-1 была установлена на поросятах и хлопковых крысах, зараженных эхинококками. Затем был выполнен эксперимент на 12 группах хлопковых крыс, в каждой группе по 7 животных. Крысы первой группы не заражались альвеолярным эхинококком. Животные 2-12 групп были заражены альвеолярным эхинококком по вышеописанной методике. (Б.А. Астафьев и соавт., 2000). На животных второй группы была установлена 10-дневная длительность экспериментальной инвазии (ДЭИ) с определением массы паразитарных ларвоцист (ПЛ). Третья группа – контрольная, антигельминтики не вводились.

После определения ДЭИ хлопковым крысам четвертой группы в течение первой недели внутрижелудочно вводился ЧСК-1 в дозе 100 мг/кг, вторую неделю – 260 мг/кг и третью неделю – 340 мг/кг, крысам пятой группы в таких же дозах – тодикамп, шестой – СК-3, седьмой – СК-4, восьмой – СК-5, девятой – СК-6, десятой и одиннадцатой группам крыс вводились препараты сравнения: мебендазол – 10-й, албендазол – 11-й в течение трёх недель в возрастающих дозах (первую неделю 20 мг/кг, вторую неделю – 40 мг/кг, третью – 60 мг/кг). Крысам 12-й группы вводился очищенный керосин в дозах ЧСК и тодикампа. Животные были усыплены через 40 дней после заражения.

В этом же эксперименте индексы торможения роста паразитарных ларвоцист (ИТРПЛ) для ЧСК оказались следующими: ИТРПЛ-1 – 87,88%, ИТРПЛ-2 – 91,13%, ИТРПЛ-3 – 92,81%, для тодикампа соответственно 86,96; 90,56; 91,56%; для СК-3 – 83,27; 87,70; 86,25%; для СК-4 – 49,27; 66,66; 65,52%; для СК-5 – 67,06; 80,61; 67,50%; для СК-6 – 82,35; 79,21; 71,56%; для албендазола – 47,3; 74,33; 60,0%; для мебендазола – 65,35; 79,21; 71,56%; для экстрагента – 40,05; 47,33; 50,94%. Самая высокая противоэхинококковая активность из числа испытываемых агентов установлена у ЧСК-1, тодикампа и СК-3. Хороший результат получен академиком Ф.Г. Назыровым, профессорами: Б.С. Турсуновым, Б.У. Сабировым при лечении эхинококкоза больных препаратом чеблин-СК-1. Но оказалось, что более половины больных отказывались пить чеблин-СК-1 из-за неприятного вкуса экстрагента.

49 больных эхинококкозом легких пролечены гомеопатическим препаратом *Cucurbita pepo* С6 в течение 35 дней. Четыре крупки препарата гомеопатического растворяли в 100 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А. Никитину. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался по авторской

методике. Побочного действия гомеопатического препарата не отмечалось. Хороший противоэхинококковый результат отмечен у 25 (51,02%), удовлетворительный – у 15 (30,61%), неудовлетворительный – у 9 (18,37%). Таким образом, при химиотерапии эхинококкоза легких у взрослых больных эффективным препаратом оказался гомеопатический препарат *Cucurbita pepo* С6.

57 взрослых больных эхинококкозом легких пролечены тремя гомеопатическими препаратами: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6. в течение 35 дней. Мы использовали гранулы гомеопатические, купленные в аптеках города Москвы. Четыре гранулы каждого препарата растворяли в 150 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А. Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Далее применялись по описанной нами схеме. Хороший противоэхинококковый результат отмечен у 36-ти (63,15%), удовлетворительный – у 12-ти (21,05%), неудовлетворительный – у 9-ти (15,80%). Таким образом, применение одновременно трех гомеопатических препаратов повысило хороший противоэхинококковый эффект более чем на 12%, если при применении только одного гомеопатического препарата *Cucurbita pepo* С6 хороший результат противоэхинококкового лечения был равен 51,02%, при использовании трех препаратов он повысился до 63,15%. Побочное и токсическое действие применения трех препаратов тщательным исследованием исключено.

## Литература

1. Гостищев В.К., Стреляева А.В., Чебышев Н.В., Садыков В.М., Погосов А.Г., Лось Д.П. Способ коррекции остаточной полости при эхинококкэктомии печени у взрослых. – Патент РФ № 2177743. – Бюл. 2001. – № 17.
2. Назыров Ф.Г., Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Маленков А.Г., Самылина И.А. и др. // Эхинококкоз органов брюшной полости и редких локализаций. Медицина. – М., 2004. – 520.
3. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Самылина И.А., Коваленко Ф.П. Способ получения средства для лечения ларвального и стробилярного эхинококкозов чеблин-СК-1 // Пат. РФ № 2136303. Бюл. – 1999. – № 25.
4. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Самылина И.А., Садыков В.М., Коваленко Т.Ф., Погосов А.Г. Способ получения препарата чеблин, обладающего противоаскаридным действием // Пат. РФ № 2136304. Бюл. – 1999. – № 25.
5. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Маленков А.Г., Исламбеков Э.С. и др. Эхинококкоз органов грудной полости // Медицина. – М., 2002. – 420 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Семина Е.В., Климович П.С., Рубина К.А., Долинкин А.О.  
Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ МГУ им. М.В. Ломоносова

В соответствии с государственной программой «Развитие здравоохранения», утвержденной распоряжением Правительства РФ от 24 декабря 2012 года № 2511-р стратегическим приоритетом Росминздрава является разработка и внедрение в медицинскую практику методов регенеративной медицины. Доклинические исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата на основе невирусных конструкций, кодирующих факторы роста гепатоцитов и ангиопоэтина 1, для лечения ишемии нижних конечностей, проводимые МГУ им. М.В. Ломоносова, полностью соответствуют государственным приоритетам.

Заболевания, связанные с ишемией миокарда, головного мозга и нижних конечностей, в т.ч. при сахарном диабете относятся к наиболее значимым причинам смертности и инвалидизации населения. В последние годы отмечается рост заболеваемости инфарктом миокарда и ишемией конечностей, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Существующие хирургические методы применимы только для части больных, а существующие консервативные методы лечения неэффективны у значительной части тяжелых больных. В этой связи помимо медикаментозной терапии, эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации активно ведутся разработки принципиально новых технологий. Их целью является индукция роста новых кровеносных сосудов и их стабилизация, и контроль траектории роста. Эта стратегия названа терапевтическим ангиогенезом и является одной из основополагающих технологий бурно развивающейся регенеративной медицины. В его основе лежит стимуляция роста и ремоделирования сосудов в ишемизированных тканях с помощью введения ангиогенных факторов, их генов или прогениторных клеток, способных продуцировать ангиогенные факторы и факторы роста или дифференцироваться в клетки сосудов. После введения в поврежденную ткань плазмидные конструкции экспрессируются в течение 2 недель, обеспечивая многократное повышение продукции трансгенов. В результате многочисленных клинических исследований эффективность моногенной терапии, т.е. препаратами на основе плазмидных или вирусных векторов с геном одного фактора роста, оказалась невысокой. Результаты III фазы клинических исследований генотерапевтического препарата на основе VEGF<sub>165</sub>, показали его безопасность, но ста-

тистически значимый терапевтический эффект при лечении ишемии миокарда отсутствовал. Это обусловлено тем, что временное повышение в тканях продукции одного из факторов, инициирующих формирование кровеносных сосудов *de novo*, приводит к образованию незрелых сосудов, которые без стабилизации быстро регрессируют.

Преимуществом разрабатываемого нами препарата для стимуляции ангиогенеза является то, что он обеспечивает увеличение продукции сразу двух факторов роста в тканях, один из которых стимулирует формирование новых сосудов и оказывает антиапоптотическое действие, а второй стабилизирует новые сосуды. Результаты использования комбинированной генной терапии на моделях ишемии тканей у животных в нашей лаборатории, показывают её значительное преимущество в плане эффективности по сравнению с моногенной терапией.

Для оценки острой токсичности использована субстанция-раствор, содержащая две плазмиды, включающая гены HGF $\alpha$  и AGP $\alpha$ . Исследование проведено при однократном внутривенном и в/м способах введения на 120 мышках линии Balb/c (самцы и самки) и 72 крысах Wistar (самцы и самки). Выбор указанных способов введения обусловлен тем, что один из них аналогичен способу введения в клинической практике (в/м введение). Определение показателей токсичности при однократном внутримышечном и внутривенном способах введения проведено с использованием двухэтапного метода (определение показателей ориентировочных средних смертельных доз (ЛД<sub>50</sub>) методом Дейхмана и Лебланка и установление точных значений ЛД<sub>10</sub>, ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50±m</sub> и ЛД<sub>84</sub> методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона). В результате проведенных токсикологических исследований не удалось установить ориентировочных ЛД<sub>50</sub> ввиду низкой токсичности субстанции. Высшие из испытанных доз превосходили предполагаемую максимальную терапевтическую дозу для человека более, чем в 2100 и 1400 раз (для мышей и крыс, соответственно). При исследовании токсичности на втором этапе в развернутых экспериментах использована доза, в 1876 раз превышающая высшую суточную терапевтическую дозу для человека. Проведенные исследования показали, что введение субстанции в диапазоне испытанных доз (ограниченной максимально допустимыми объемами введения жидкости) при данных способах введения мышам

не вызывает гибели животных. Полученные данные свидетельствуют о низкой токсичности субстанции при однократном внутримышечном и внутрибрюшинном введении мышам линии Balb/c.

По результатам оценки острой токсичности установлено, что в диапазоне испытанных доз субстанция не вызывает признаков интоксикации и хорошо

переносится, на протяжении 14 дней наблюдения не зарегистрировано их гибели. Результаты проведенного токсикологического исследования свидетельствуют о её низкой токсичности (практически нетоксична). При этом не выявлено существенных видовых и половых различий мышей и крыс к токсическому действию субстанции.

## ПРОФИЛИ ТОКСИЧНОСТИ РЯДА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**Сивак К.В., Рассоха Т.А., Саватеева-Любимова Т.Н.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ гриппа» Минздрава России*

За последние 20 лет существенно возросла смертность населения от вирусных заболеваний во всем мире. В связи с быстрым распространением вирусных инфекций химиотерапия в клинической практике лечения инфекционных заболеваний играет ведущую роль. Разнообразие вирусных инфекций и их возбудителей приводит к необходимости синтеза этиотропных препаратов, направленных на отдельные группы вирусов. Следует обращать внимание также, что при создании новых противовирусных препаратов учитываются выработка резистентности штаммов некоторых вирусов к общепризнанным препаратам, доказательства их эффективности и безопасности. Токсикология противовирусных химиопрепаратов базируется на результатах выявления нежелательного (побочного) действия как в экспериментах в рамках доклинических исследований (ДКИ), так и в процессе оборота препаратов в клинической практике, клинических испытаниях новых лекарственных форм. Учитывая различия в физиологии грызунов и человека, побочное действие противовирусных препаратов не всегда совпадает. Установленные побочные эффекты противовирусных химиопрепаратов приводят в ряде случаев к изменению структуры и созданию новых и менее токсичных химиопрепаратов (например, из ацикловира валцикловира).

В рамках ДКИ тестирование безопасности ряда воспроизведенных противовирусных химиопрепаратов (МНН: адефовир, ацикловир, ганцикловир, зидовудин, индинавир, ламивудин, ставудин, ритонавир, рибавирин, тенофовир, цидофовир, фоскавир) установило развитие патологических изменений на фоне введения терапевтической (1ТД) и в 10 раз ее превышающей (10ТД) доз экспериментальным животным (крысы обоего пола). Изменения касались как показателей гематологического анализа, так и биохимического анализа крови, в ряде случаев отмечали патологию со стороны печени и почек. Антиретровирусные препараты адефовир, цидофовир, тенофовир, индинавир и препараты против вирусов семейства герпесвирусов

ацикловир, ганцикловир и фоскавир в дозе 10ТД оказывали токсическое действие на почки в виде патологии канальцевого эпителия, острого интерстициального нефрита, кристаллурической обструктивной нефропатии. У животных отмечали патологические изменения в общем клинико-биохимическом и в микроскопическом анализе мочи (в большей степени у самцов). С помощью поляризационной микроскопии выявляли в осадках мочи кристаллы характерной формы и размеров, идентифицированных в дальнейшем спектроскопическими методами как нативные химиопрепараты или их метаболиты. При ДКИ безопасности инъекционных и оральных форм ацикловира через 14 дней введения кристаллурию выявляли макроскопически в виде перламутровых чешуек в суточной моче животных. Показателями повреждения канальцевого эпителия и интерстиция являлись протеинурия и лейкоцитурия. При окраске осадков мочи выявляли эозинофилы и макрофаги. Реакция со стороны костного мозга характеризовалась выходом незрелых форм в периферическую кровь, тромбоцитопенией. Со стороны печени отмечали транзиторное изменение активности трансаминаз без признаков холестаза. В субхроническом эксперименте при изучении безопасности зидовудина (у животных, получавших препарат в максимальной дозе) выявлено только транзиторное повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. В аналогичном исследовании ламивудина выявлено гепатотоксическое, нефротоксическое и гематотоксическое действие в виде дозозависимого увеличения содержания глюкозы в крови и повышения активности аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы. При введении ламивудина в дозе 10ТД у опытных животных наблюдалось также уменьшение концентрации общего белка в сыворотке крови, увеличение концентрации билирубина, повышение содержания мочевины и умеренное снижение уровня натрия. Половых различий не наблюдалось, выявленное гепатотоксическое дей-

ствие препаратов носило транзитный характер. Изучение функциональной активности почек продемонстрировало, что введение ламивудина обусловило дозозависимое снижение объема диуреза, протеинурию, увеличение выделения с мочой глюкозы, кетонов и билирубина. Помимо выше перечисленного, было отмечено и снижение активной тубулярной секреции красителя фенолсульффта- леина.

Введение препарата ритонавир (таблетки) в максимальной дозе вызвало снижение белоксинтетической функции печени, гипогликемию, гипер- трансаминазэмию и внутрипеченочный холестаз (достоверное снижение уровня белка и глюкозы, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы и уровня билирубина, а также содержания креатинина). Введение препарата ритонавир (капсулы) оказало однонаправленное токсическое действие на функциональное состояние печени, но носившее более выраженный характер. У животных, получавших препарат ритонавир (таблетки) в максимальной дозе, наблюдалось дозозависимое снижение общего количества лейкоцитов с нейтропенией, что может свидетельствовать об угнетении гранулоцитопоеза, а также снижение количества

эозинофилов. Также регистрировался высокий уровень нормобластов в периферической крови — до 45 на 100 лейкоцитов и выраженная полихромазия эритроцитов, наличие клеток цитолиза. В остальном, достоверных отличий между показателями контрольной и опытных групп не наблюдалось. Половых различий не выявлено. Введение препарата ритонавир (капсулы) оказало однонаправленное гематотоксическое действие, но носившее более выраженный характер.

На основании выявленных изменений мы создали биохимическую панель маркеров (альбумин, креатинин, АЛТ, АсАТ и ЩФ в крови; общий белок и креатинин в моче), устанавливаемую в биохимическом анализаторе, которая позволяет оценивать критические метаболические изменения в организме животных при исследовании безопасности противовирусных химиопрепаратов. Таким образом, при доклиническом тестировании безопасности ряда противовирусных химиопрепаратов следует обращать внимание на гематологические показатели, показатели функции органов детоксикации (печени и почек) и общего обмена. Оценивать зависимость от пола и обратимость выявленных нарушений гомеостаза.

## ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ «УНИФЛЮ»

*Степанова Л.А., Стосман К.И., Цыбалова Л.М.,  
Потапчук М.В., Коротков А.В., Касьяненко М.А., Видяева И.Г.  
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России*

Создание вакцин нового поколения с широким спектром действия против вирусов гриппа различных субтипов (H1N1, H3N2, H2N2) является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. В 2014 г. в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России была создана, с использованием генно-инженерных технологий, оригинальная отечественная рекомбинантная вакцина широкого спектра действия против вирусов гриппа А — «Унифлю». Вакцина представляет собой рекомбинантный слитый белок, содержащий консенсусную последовательность эктодомена M2e вирусов гриппа А человека, встроенную в иммунодоминантную петлю корового антигена вируса гепатита В. Вакцина производится в стандартных организмах-продуцентах и обладает выраженной кросс-реактивностью в отношении вирусов гриппа человеческого происхождения. В России подобного рода гриппозные вакцины отсутствуют.

Изучение иммуногенности созданной вакцины и определение возможного повреждения иммунной системы при ее введении по схеме, соответствующей

клиническому применению, были проведены на линейных мышах (СВА, С57BL/6, Balb/c), беспородных крысах и морских свинках. Вакцину экспериментальным животным вводили двукратно внутримышечно с интервалом 2 недели в дозе 0,5 мл (1ТД) и в дозе, в 2 раза ее превышающей, 1 мл (2ТД) на особь.

В опытах на мышах была показана высокая иммуногенность рекомбинантного белка 4M2ehNBs. Иммунизация приводила к формированию специфического гуморального и клеточного ответа (формированию CD4 и CD8 клеток памяти), длительной циркуляции анти-M2e антител в крови (в течение 5 месяцев у мышей). Анти-M2e антитела к линейным эпитопам M2e, образующиеся после иммунизации мышей рекомбинантными белками, способны распознавать «нативный» M2e на поверхности клеток, инфицированных вирусами гриппа. Показана выраженная протективность рекомбинантных белков: 90-100% выживаемость при заражении летальной дозой вируса, усиление вирусного клиренса, широта защитного эффекта (эффектив-

ная защита от различных субтипов вирусов гриппа А человека: H1N1, H2N2, H3N2).

Оценка возможных иммунотоксических эффектов, развивающихся после применения вакцины, показала, что ее введение в дозе 1 ТД не привело к изменению изучаемых показателей: массовых коэффициентов (МК) и клеточности тимуса и селезенки, развитию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и продукции антител в ответ на иммунизацию эритроцитами барана, фагоцитарную и бактерицидную активность гранулоцитов, пролиферативную активность спленоцитов и неспецифическую резистентность. В то же время, со стороны селезенки, но не тимуса, у животных, иммунизированных вакциной в дозе 2 ТД, наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение МК и числа ядросодержащих клеток. Выявленные изменения носили транзитный характер: нормализация показателей происходила уже через 10 дней.

Возможные иммунотропные эффекты оценивали в индуктивную и продуктивную фазы антителогенеза на двух оппозитных линиях мышей. Введение гетерологичного антигена (эритроцитов барана) особям обеих линий, иммунизированных 1ТД, на всех сроках эксперимента, не повлияло на формирование антител. Вакцинация мышей линии СВА в дозе 2ТД в

индуктивной фазе антителогенеза привела к снижению общего титра иммуноглобулинов за счет уменьшения продукции IgG. У мышей линии С57BL/6 наблюдалась слабо выраженная тенденция к снижению изучаемых показателей. Продуктивная фаза характеризовалась нормализацией продукции антител плазматическими клетками, как у мышей высоко реагирующих, так и низкореагирующих линий. Вакцина не оказала влияния на развитие реакции ГЗТ, на пролиферативную активность спленоцитов, бактерицидную активность нейтрофилов, фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, а также на неспецифическую резистентность организма.

Двукратная вакцинация не привела к развитию гиперчувствительности замедленного типа. Не выявлены алергизирующие свойства вакцины в реакциях торможения миграции лейкоцитов в присутствии митогена конканавалина А, активной кожной анафилаксии, при постановке теста конъюнктивальной проба.

Таким образом, в рамках доклинических исследований была показана высокая иммуногенность и безопасность новой оригинальной отечественной гриппозной рекомбинантной вакцины для внутримышечного введения широкого спектра действия против вируса гриппа А человека – «Унифлю».

## «ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ» КАК СОВРЕМЕННЫЙ КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Терёшкина О.И., Петрыкина Е.А., Петухов А.Е., Раменская Г.В.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, г. Москва*

Сотрудниками лаборатории анализа и технологии отдела разработки лекарственных средств НИИ фармации проводятся исследования по стандартизации новых оригинальных лекарственных средств (ЛС): как активных фармацевтических субстанций (АФС), так и готовых лекарственных форм (ГЛФ). Исследования проводятся, как правило, по заказу российских компаний – разработчиков ЛС. В соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» и требованиями Государственной Фармакопеи РФ (ГФ РФ XII) показатель «Остаточные органические растворители» (ООР) является одним из обязательных современных критериев оценки качества активных фармацевтических субстанций. Нормирование данного вида примесей как значение их предельного допустимого содержания предусмотрено общей фармакопейной статьей «Определение остаточных органических растворителей» раздела «Испытание на предельное содержание примесей» ГФ РФ XII и основано на токсичности этих растворителей: характеристиках общей и специфической

токсичности. Однако, информации, включенной в данную фармакопейную статью, не всегда бывает достаточно, чтобы оценить безопасность лекарственного препарата с точки зрения содержания той или иной примеси органических растворителей. Для этой цели при проведении исследований по стандартизации ЛС приходится использовать и материалы монографий, включенных в Европейскую Фармакопею (ЕР) и Фармакопею США (USP). Исследования по стандартизации АФС по данному показателю включают: анализ перечня органических растворителей, используемых в производстве АФС выбор метода их определения, разработку методики определения и ее валидацию, а также анализ экспериментальных образцов субстанции по данному показателю. На основании анализа схем синтеза и описания технологий производства нами были определены перечни органических растворителей используемых в производстве, которые могли являться потенциальными примесями исследуемых АФС. В эти перечни вошли растворители 2 класса токсичности (пиридин, ацетонитрил и хлористый метилен)

и 3 класса токсичности (ацетон и этанол). В связи с природой примесей их определение предложено проводить методом газовой хроматографии с использованием масс-селективного детектора (метод хромато-масс-спектрометрии) в сравнении со стандартными образцами органических растворителей. Разработаны методики определения указанных ООР. Проведена валидация разработанных методик определения ООР в исследуемых субстанциях. В связи с отсутствием ОФС по валидации в действующем 12-м издании ГФ РФ, валидация методик проводилась в соответствии с отечественными руководствами по валидации, подготовленными авторами на основа-

нии действующих международных документов. В результате проведенных исследований установлено, что разработанные методики позволяют проводить определение вышеуказанных ООР в исследуемых субстанциях и соответствуют международным требованиям по параметрам специфичность, линейность, правильность, сходимость и воспроизводимость. Содержание ООР в исследуемых образцах АФС не превышало значений допустимых пределов. Проведенные исследования показали, что ОФС ГФ РФ XII «Остаточные органические растворители» нуждается в дальнейшей гармонизации подхода к оценке токсикологически значимых примесей ЛС.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЧЕЛОВЕКООБРАЗНЫХ ПРИМАТОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ

*Тиханова А.Л., Енгалычева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Васильев А.Н.  
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России*

Ключевым требованием к доклиническим исследованиям биотехнологических препаратов является использование релевантных видов животных, в качестве которых зачастую выступают нечеловекообразные приматы. Одна из основных

задач доклинической оценки безопасности препаратов, предназначенных для применения в педиатрии, состоит в выявлении нежелательного воздействия на процессы роста и развития организма. Стандартным объектом при проведении данного

Таблица 1

Соответствие стадий роста и развития жизненно-важных систем организма нечеловекообразных приматов и человека.

| Стадии роста и развития        | Соответствует человеку? | Комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Продолжительность жизни        | нет                     | Продолжительность жизни макак-крабоедов в неволе около 20 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Продолжительность беременности | нет                     | Средняя продолжительность беременности у макак-крабоедов составляет 160 дней [van Esch et al., 2008].                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Скорость физического развития  | нет                     | Макаки-резус развиваются в 4 раза быстрее, чем дети. Этот показатель наиболее часто используется при сравнении стадий развития [Beck et al., 2006].                                                                                                                                                                                                                                               |
| Репродуктивная система         | да                      | Развитие репродуктивной системы сопоставимо с человеком [Terasawa and Fernandez, 2001; Plant, 2006].                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Иммунная система               | да                      | Отмечено значительное сходство с развитием иммунной системы человека [Hendrickx et al., 2002; Buse et al., 2003; Buse, 2005; Burns-Naas et al., 2008; Weinbauer et al., 2008].                                                                                                                                                                                                                    |
| Дыхательная система            | нет                     | У человека процесс формирования может занять до 2 лет. Легкие макак-крабоедов имеют полный комплект дыхательных путей и созревшие альвеолы уже при рождении [Zoetis and Hurtt, 2003]. В связи с быстрым созреванием дыхательной системы неполовозрелые нечеловекообразные приматы не являются приемлемой моделью оценки влияния препарата на постнатальное развитие легких [Hislop et al., 1984]. |
| Нервная система                | частично                | ЦНС макаки при рождении более развита, чем у новорожденного ребенка. Имеется значительное сходство динамики развития когнитивных способностей; также установлена схожесть постнатального формирования нейрореповеденческих реакций у макак и ребенка [Wood et al., 2003].                                                                                                                         |
| Сердце                         | да                      | Отмечено значительное сходство постнатального развития сердца у человека и макак [Hew and Keller, 2003].                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Костная система                | нет                     | У новорожденных макак костная система значительно более сформирована, чем у человека. Развитие костной системы 6- месячной макаки-крабоеда соответствует ребенку 7-8 лет [Niehoff MM, Weinbauer GF. 2008]. У новорожденных макак-резус кости конечностей соответствуют 5-6-летнему ребенку [Zoetis et al., 2003].                                                                                 |

вида исследований являются неполовозрелые животные. Однако в отличие от грызунов, для которых накоплен значительный опыт исследований и интерпретации полученных результатов, нечеловекообразные приматы представляют собой относительно редко используемый и дорогостоящий экспериментальный объект. Имеются существенные различия динамики роста и развития отдельных систем организма человека и нечеловекообразных приматов. По этой причине формальное соответствие возраста экспериментальных животных возрасту человека, определяемое по соотношению продолжительности жизни, не гарантирует адекватности оценки влияния на органы и системы, являющиеся потенциальными мишенями токсического

действия препарата. В таблице 1, в качестве примера, приведены сведения, относящихся к общей характеристике различий, которые необходимо детально анализировать при планировании экспериментов на неполовозрелых животных и интерпретации результатов исследований. Немаловажная роль в оценке рациональности подобных исследований принадлежит также экономическим и этическим факторам.

Доклиническая оценка безопасности биотехнологических препаратов для педиатрии в экспериментах на нечеловекообразных приматах требуют тщательного обоснования программы исследования с учетом соответствия возраста животных стадии роста и развития органов и систем человека.

## СУБХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ 5-АМИНО-ЭКЗО-3-АЗАТРИЦИКЛО [5.2.1.02,6]ДЕКАН-4-ОНА

*Хисамутдинова Р.Ю., Макара Н.С., Габдрахманова С.Ф.,  
Сапожникова Т.А., Власова Л.И., Зарудий Ф.С.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Уфимский институт химии Российской Академии Наук, г. Уфа*

В клинических условиях довольно часто встречаются ситуации, связанные с нарушением ритма сердечных сокращений, в происхождении которых принимают нарушения микроциркуляции сосудов головного мозга (инсульт), приводящие к возникновению нарушений памяти, мышления и деятельности коры головного мозга. В связи с этим синтез и изыскание лекарственных средств, обладающих комбинированной фармакологической активностью (антиаритмической, ноотропной, антиагрегационной) и низкой токсичностью является важной и актуальной задачей. В ряду синтезированных азотистых гетероциклов найдено соединение — 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] декан-4 она (Р-11) — обладающее широким спектром действия (патент РФ №2281938). Проведенные фармакологические исследования показали, что данное соединение обладает антиаритмической активностью на моделях, воспроизводящих различные нарушения ритма сердца, включая наиболее опасную для жизни — фибрилляцию. По ряду фармакологических свойств 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] декан-4 она относится и к ноотропным средствам, превосходя известные в настоящее время препараты; кроме того, оно проявляет также противовоспалительную и анальгетическую активность и относится к V классу малоопасных веществ [1,2]. Поэтому целесообразно было выяснить степень повреждающего действия 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] декан-4 она на органы и выделительную систему крыс при 30 дневном введении.

Кумуляцию изучаемого соединения определяли методом субхронической токсичности по Lim R.K. (1961) [3]. Эксперименты проводили на 30 белых крысах линии Вистар обоего пола массой 160 — 180 г. Животным ежедневно вводили с помощью зонда в желудок водный раствор Р-11 в дозе 1/10 ЛД<sub>50</sub> равной 680 мг/кг. В начале опыта, через 15 и 30 дней у животных оценивали токсическое действие по следующим параметрам: интегральные показатели (внешний вид, симптомы интоксикации, потребление пищи и воды); патоморфологические исследования; функциональное состояние выделительной системы: влияние на диурез и общий анализ мочи (Ph мочи, наличие белка, глюкозы, кетонов и микроскопию осадка).

В течение всего эксперимента не отмечали падежа животных. При внешнем осмотре животных наблюдали равномерное удовлетворительное развитие шерстного покрова без облысения. Кожа эластичная, подвижная. Потребление пищи и воды не изменилось по сравнению с интактными животными.

При вскрытии и макроскопическом исследовании видимая патология внутренних органов отсутствует. Весовые коэффициенты внутренних органов опытных животных, получавших Р-11, были аналогичны весовым коэффициентам органов контрольных животных ( $p < 0,05$ ).

Только на 30 день отмечено незначительное в пределах нормы увеличение веса внутренних органов и изменение их внешнего вида. Во всех

органах обнаружены незначительные сгустки крови. Печень приобрела более темный цвет, повысилась ее зернистость.

Р-11 не влиял на диурез крыс. На 30 день общее количество мочи не увеличилось по сравнению с исходными данными. Р-11 не изменял показатели общего анализа мочи крыс. Достоверных различий показателей измерений ректальной температуры при длительном введении Р-11 у животных всех групп не выявлено.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали низкую куммулятивную активность препарата; Р-11 в дозе 680 мг/кг при пероральном введении хорошо переносится животными и только к 30 дню проявляет незначительное токсическое действие на внутренние органы крыс при этом не вызывая гибели животных.

## Литература

1. В.А. Гарпиченко, Е.А. Яцынич, Д.В.Петров, Р. Ю. Хисамутдинова, Н.Ж. Басченко, В.А. Докичев, Ю.В. Томилов, О.М. Нефедов «Синтез и антиаритмическая активность 5-амино-экзо-3-азатрицикло [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] декан-4-она» Химико-фармацевтический журнал, 2005, т.39, №6, С.9 -11
2. Уникальное сочетание фармакологических свойств (ноотропная, антиагрегационная, антиаритмическая активность) 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>] декан-4-она Петров Д.В., Зарудий Ф.А., Басченко Н.Ж., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Нефедов О.М.// Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения, Новый свет, Крым, Украина 25-30 мая 2009. С. 381
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2013. — 944с.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ ТРЕХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: CUCURBITA PERO, TANACETUM VULGARE, JUGLANS REGIA

Шамсиев Ж.А., Свистунов А.А., Максимов М.Л., АльДжомма Р., Стреляева А.В., Шамсиев А.М., Чебышев Н.В., Садыков В.М., Рузыбаев С.А., Эгамбердыев Б.Н, Маликов М.Р., Габченко А.К., Ашуров А.А., Вахидова А.М., Сапожников С.А.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

Гомеопатические препараты: Cucurbita pero С6, Tanacetum vulgare С6, Juglans regia С6 известны в гомеопатии более ста лет и с большим успехом применяются грамотными врачами гомеопатами при лечении гельминтозных заболеваний. Эти препараты указываются более чем в 500 гомеопатических источниках и ни в одном случае при лечении гельминтозов не описано побочного или токсического действия этих препаратов. Нами опубликованы совместные работы с хирургами, посвященные лечению эхинококкоза печени детей указанными препаратами. В публикациях приводятся материалы, когда мы использовали только один препарат и получали положительный результат.

29 детей, больных эхинококкозом печени, пролечены гомеопатическим препаратом Cucurbita pero, который утвержден Минздравом России, применяется более 100 лет в гомеопатии для лечения гельминтозов людей, экологически чистый, изготавливается из семян тыквы, не обладает токсичностью. На 90 белых мышях самцах массой 18-20 г на трех моделях: эхинококкоз, сифачиоз, гименолепидоз, используя Cucurbita pero, получен положительный результат лечения гельминтозов белых мышей.

28 детей, больных эхинококкозом печени, пролечены препаратом сравнения албендазолом в течение 30-ти дней в дозе 10мг/кг, 47 больных детей эхинококкозом печени, пролечены гомеопатиче-

ским препаратом Juglans regia С6 в течение 30 дней, 29 детей, больных эхинококкозом печени, пролечены гомеопатическим препаратом Cucurbita pero С6 в течение 30 дней. Четыре гранулы гомеопатического препарата растворяли в 100мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался. Применялся по авторской методике. Побочного действия гомеопатических препаратов не отмечалось. Напротив, у детей, леченных албендазолом в некоторых случаях отмечалась тошнота и рвота. Из 29-ти детей, больных эхинококкозом печени, пролеченных гомеопатическим препаратом Cucurbita pero С6, у 15-ти (51,72%) хороший результат, у 8-ми (27,57%) — удовлетворительный, у 6-ти (20,71%) — неудовлетворительный.

По методике ВОЗ оценивались результаты лечения эхинококкоза препаратами. При лечении албендазолом хороший результат у 6-ти (21,4%) больных детей, удовлетворительный результат у 8-ми ((28,6%), неудовлетворительный — у 14-ти (50%) детей. Из 47-ми детей, больных эхинококкозом печени, пролеченных гомеопатическим препаратом Juglans regia С6, в отношении лечения эхинококкоза хороший результат у 14-ти (29,7%), удовлетвори-

тельный — у 25-ти (53,1%), неудовлетворительный — у 8-ми (17,2%) детей. Все больные были успешно прооперированы, при хорошем результате ларвонцисты были погибшими.

69 детей больных эхинококкозом печени были пролечены различными препаратами, разрешенными Минздравом России для лечения больных. 23 ребенка, больных эхинококкозом печени, были пролечены общеизвестным препаратом албендазолом (препарат сравнения); 46 детей пролечены гомеопатическим препаратом *Tanacetum vulgare*, который в гомеопатии применяется более ста лет при лечении гельминтозных заболеваний. Препарат не обладает токсичностью и побочным действием. Эксперименты предварительно были проведены на 90 самцах белых мышей, которых заражали гименолепидозом, сифачиозом, эхинококкозом.

Гомеопатический препарат *Tanacetum vulgare* в эксперименте на белых мышках массой 18–20 г проявил высокую противогельминтную активность и отсутствие токсичности и побочного действия.

23 ребенка, больных эхинококкозом печени, пролечены препаратом сравнения албендазолом в течение 30-ти дней в дозе 10 мг/кг, 46 больных детей эхинококкозом печени пролечены гомеопатическим препаратом *Tanacetum vulgare* С6 в течение 30 дней. В группе, леченной албендазолом, хороший результат у 10-ти (43,47%), удовлетворительный — у 7-ми (34,34%), неудовлетворительный — у 6-ти (22,19%) детей.

46 детей пролечены гомеопатическим препаратом *Tanacetum vulgare* С6. Четыре гранулы гомеопатического препарата растворялись в 100 мл кипяченой охлажденной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по

С.А. Никитину. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался по авторской методике. Побочного действия гомеопатического препарата не отмечалось. При этом установлен хороший результат у 25-ти (54,34%), удовлетворительный — у 12-ти (26,08%), неудовлетворительный — у 9-ти (19,68%). Таким образом, при консервативном лечении эхинококкоза печени детей эффективность гомеопатического препарата *Tanacetum vulgare* С6 оказалась выше традиционного препарата албендазола, который обладает токсичностью и побочным действием.

47 детей, больных эхинококкозом печени, пролечены тремя гомеопатическими препаратами: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6. в течение 35 дней. Мы использовали гранулы гомеопатические, купленные в аптеках города Москвы. Четыре гранулы каждого препарата растворяли в 150 мл кипяченой охлажденной до комнатной температуры воды в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А. Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Далее применялись по описанной нами схеме. Хороший противоэхинококковый результат отмечен у 32-х (68,39%), удовлетворительный — у 9-ти (21,29%), неудовлетворительный — у 6-ти (9,78%). Таким образом, применение одновременно трех гомеопатических препаратов повысило хороший противоэхинококковый эффект более чем на 14%, если при применении только одного гомеопатического препарата *Tanacetum vulgare* С6 хороший результат противоэхинококкового лечения был равен 54,34%, при использовании трех препаратов он повысился до 68,93%. Побочное и токсическое действие применения трех препаратов тщательным исследованием исключено.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ТРЕХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: CUCURBITA PEPO, TANACETUM VULGARE, JUGLANS REGIA

*Шамсиев Ж.А., Свистунов А.А., Максимов М.Л., Аль Джомая Р., Стрелева А.В., Шамсиев А.М., Чебышев Н.В., Садыков В.М., Рузыбаев С.А., Эгамбердыев Б.Н., Габченко А.К., Ашуров А.А., Вахидова А.М., Сапожников С.А.*  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,  
Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

Гомеопатические препараты: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6 утверждены Минздравом России для применения в практическом здравоохранении России. Нами было проведено лечение детей больных эхинококкозом легких применением одного из трех препаратов, получен положительный результат, который прошел апробацию и одобрение ученых. В гомеопатии есть понятие совместимость препаратов. Нами в экспе-

рименте, материалы которых печатаются в э том издании на подопытных животных экспериментами доказана совместимость этих трех препаратов, а еще раньше нас гомеопаты блестяще на людях доказали совместимость этих препаратов.

35 детей, больных эхинококкозом легких, пролечены гомеопатическим препаратом *Cucurbita pepo* в течение 30 дней. Четыре гранулы гомеопатического препарата растворяли в 100 мл кипяченой охла-

денной до комнатной температуры воде в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину. Препарат готовился каждый день, в этот же день использовался по авторской методике. Побочного действия гомеопатического препарата не отмечалось. Из 35-ти детей, больных эхинококкозом легких, пролеченных гомеопатическим препаратом *Cucurbita perо* в течение 30 дней хороший результат у 18-ти (51,42%), удовлетворительный — у 19-ти (25,71%), неудовлетворительный — у 8-ми (22,87%).

27 детей, больных эхинококкозом легких, пролечены препаратом сравнения албендазолом в течение 30-ти дней в дозе 10мг/кг, 42 ребенка с эхинококкозом легких, пролечены гомеопатическим препаратом *Juglans regia* С6 в течение 30 дней. Четыре крупки препарата *Juglans regia* С6 растворялись в 100 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воды в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину. Весь курс лечения гомеопатическим препаратом продолжался в течение 30 дней. Побочного действия препарата не отмечалось.

По методике ВОЗ определен результат лечения. В группе, леченной албендазолом, хороший результат у 6-ти (22,2%), удовлетворительный — у 7-ми (25,9%), неудовлетворительный — у 14-ти (51,8%). В группе больных, пролеченных гомеопатическим препаратом *Juglans regia* С6, хороший результат у 16-ти (38,1%), удовлетворительный — у 15-ти, неудовлетворительный — у 11-ти (26,2%). Произошла нормализация белково-аминокислотного обмена

и тенденция к нормализации иммунного статуса, а также прекратились боли в сердце. Все больные были успешно прооперированы, при хорошем результате ларвоцисты были погибшими. Гомеопатические препараты *Juglans regia* С6 и *Cucurbita perо* С6 не уступили по противоэхинококковой эффективности применяемому албендазолу, от последнего отличаются противогрибковой активностью. Напротив, у детей леченных албендазолом, в некоторых случаях отмечалась тошнота и рвота.

39 детей, больных эхинококкозом легких, пролеченных тремя гомеопатическими препаратами: *Cucurbita perо* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6, в течение 35 дней мы использовали гранулы гомеопатические, купленные в аптеках города Москвы. Четыре гранулы каждого препарата растворяли в 150 мл кипяченной охлажденной до комнатной температуры воды в пластмассовой бутылке, которая закрывалась полиэтиленовой крышкой, проводилась динамизация по С.А Никитину, вращением 50 раз вправо, 50 раз влево. Далее применялись по описанной нами схеме. Хороший противоэхинококковый результат отмечен у 27-ми (63,15%), удовлетворительный — у 7-ми (17,88%), неудовлетворительный — у 5-ти (12,99%). Таким образом, применение одновременно трех гомеопатических препаратов повысило хороший противоэхинококковый эффект более чем на 12%, если при применении только одного гомеопатического препарата *Cucurbita perо* С6 хороший результат противоэхинококкового лечения был равен 51,42%, при использовании трех препаратов он повысился до 63,15%. Побочное и токсическое действие применения трех препаратов тщательным исследованием исключено.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ОТСУТСТВИЯ ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ТРЕХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: CUCURBITA PERO, TANACETUM VULGARE, JUGLANS REGIA

*Аль Джомая Р., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Свистунов А.А., Шамсиев Ж.А., Маликов М.Р., Вахидова А.М., Сапожников С.А., Мухитдинов Ш.М., Балаян Э.В.  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,  
Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан*

Семена тыквы обыкновенной (*Cucurbita perо*) и препарат *Cucurbita perо* более ста лет применяется как эффективное антигельминтное средство. Нами выделен белок и аминокислоты из тыквенных семян, которые использованы в эксперименте по лечению мышей, зараженных гомеопатическим препаратом *Cucurbita perо* более ста лет используется гомеопатами при лечении людей, больных различными гельминтозами. Однако при гельминтозах

животных гомеопаты не испытывали данный препарат. Нами впервые на трех лабораторных моделях: мышь, зараженная цистным эхинококкозом, мышь, зараженная гомеопатическим препаратом *Cucurbita perо* С6. По методикам «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — 827с.» на четырех видах животных доказано полное отсутствие ток-

сичности *Cucurbita pepo* С6 терапевтических доз, используемых для лечения людей.

Гомеопатические препараты *Tanacetum vulgare* С6 и *Juglans regia* С6 по вышеотмеченным методикам показали антигельминтную активность и полное отсутствие токсичности.

Антигельминтная активность трех испытуемых препаратов: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6 при использовании каждого в отдельности при лечении гименолепидоза и сифачиоза достигла стопроцентности излечения животных от рассматриваемых гельминтозов. Однако, при лечении эхинококкоза из 10ти,мышей, зараженных цистным эхинококкозом, леченных *Juglans regia* С6, выздоровели 4, из 10-ти аналогичных мышей, леченных *Cucurbita pepo* С6, выздоровели 3 мыши, из 10-ти мышей, зараженных цистным эхинококкозом, леченных *Tanacetum vulgare* С6, выздоровели 2 мыши. В дальнейшем мы использовали сочета-

ние препаратов при лечении зараженных цистным эхинококкозом белых мышей. Применив сочетание *Juglans regia* С6 и *Cucurbita pepo* С6 из 10-ти больных мышей выздоровели 6, *Juglans regia* С6 и *Tanacetum vulgare* С6, выздоровели 5 мышей, *Cucurbita pepo* С6 и *Tanacetum vulgare* С6, выздоровели 4 мыши. Использовали одновременно 3 препарата: *Cucurbita pepo* С6, *Tanacetum vulgare* С6, *Juglans regia* С6 и выздоровело 8 мышей.

На четырех видах животных проведено изучение острой и хронической токсичности различных сочетаний препаратов. Токсичность испытуемых препаратов отсутствовала.

Таким образом, нами получено экспериментальное доказательство отсутствия токсичности и безопасность одновременного применения при лечении гельминтозов тремя гомеопатическими препаратами: *Cucurbita pepo*, *Tanacetum vulgare*, *Juglans regia*.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИННОВАЦИИ В ПЕДИАТРИИ: ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПРОБЕЛЫ

**Юдина Е.В., Зиганшина Л.Е.**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет,  
кафедра фундаментальной и клинической фармакологии*

**Актуальность.** Одной из инновационных технологий современной клинической медицины и здравоохранения является терапевтическое использование моноклональных антител (МАТ). Поиск новых мишеней воздействия и расширение области их применения связаны не только с терапевтическими ожиданиями, но и с финансовыми стимулами, т.к. эти препараты являются высоко затратными. Однако предполагаемая польза должна быть тщательно взвешена относительно высокой стоимости и риска развития серьезных неблагоприятных реакций, связанных с применением моноклональных антител. Недавнее внедрение препаратов моноклональных антител для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции в педиатрическую практику Российской Федерации вызывает большие опасения, поскольку целевой группой является самая уязвимая категория пациентов – новорожденные и дети раннего возраста.

**Материал и методы.** Проведен поиск информации о лекарственном средстве «паливизумаб» на сайтах регуляторных органов: Государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ ([www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)), Европейского медицинского агентства (<http://www.ema.europa.eu/ema/>), Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (<http://www.fda.gov/>); поиск литературы в базах данных Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

[pubmed/](http://pubmed/)), Кокрейновской библиотеки (<http://www.cochranelibrary.com>).

**Результаты.** Паливизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, зарегистрирован в Российской Федерации в 2010 году по показанию: профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом у детей с высоким риском заражения РСВ: детей в возрасте до 6 месяцев, рожденных на 35 неделе беременности или ранее; детей в возрасте до 2 лет, которым потребовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; детей в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Одобрение паливизумаба Европейским медицинским агентством (EMA) и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) было основано на результатах двух рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований, в которых в качестве исхода лечения оценивали вторичные конечные точки – случаи госпитализации, связанной с РСВ-инфекцией. Поскольку показания для госпитализации определяются особенностями организации медицинской помощи в той или иной стране, сам факт госпитализации не может являться точной характеристикой тяжести заболевания. Существенных различий в длитель-

ности госпитализации и снижении потребности в ИВЛ между группами не было. Результаты исследований демонстрируют, что число пациентов, которым нужно провести профилактический курс паливизумаба (5 инъекций) в течение сезона РСВ для того, чтобы предотвратить 1 случай госпитализации, связанной с РСВ инфекцией, в одном исследовании равно 17, во втором исследовании равно 23. Сомнительно, что такие показатели ЧБНЛ (число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить 1 случай госпитализации) и использование вторичных конечных точек в качестве оцениваемых исходов, а также возможные неблагоприятные последствия могут оправдать профилактическое применение препарата у всей группы пациентов с риском развития тяжелой РСВ-инфекции. Данные постмаркетинговых исследований паливизумаба противоречивы и не позволяют сделать надежные выводы в отношении целесообразности клинического применения препарата, постмаркетинговые независимые контролируемые испытания надлежащего качества не были проведены.

В инструкции по применению препарата производитель отмечает, что при проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и группе детей, получавших препарат, были сходными, преходящими, и степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. Подобная ин-

формация вводит в заблуждение, поскольку создает ложное впечатление о безопасности лекарства. Известно, что на этапе постмаркетингового наблюдения паливизумаба были выявлены серьезные неблагоприятные реакции, многие из которых характерны для МАТ.

Подобная профилактика паливизумабом затратна: стоимость сезонного профилактического курса из 5 инъекций для одного пациента составляет более 250 тысяч рублей. Надлежащего фармакоэкономического обоснования нет. Это прямо противоречит основным требованиям, предъявляемым мировым здравоохранением к любым профилактическим мерам, направленным на предотвращение инфекций, — требованиям их доступности для общества и максимальной безопасности.

**Выводы.** Введение паливизумаба в педиатрическую практику для самой уязвимой категории пациентов было проведено без надлежащей оценки эффективности, адекватного фармакоэкономического анализа и без предупредительных мер в отношении безопасности, при недостаточно развитой системе фармаконадзора. Более того, в 2012 году паливизумаб был включен в стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических болезнях органов дыхания, развившихся в перинатальном периоде, а в 2015 году — в Перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ.

## **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.

### **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, 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 — 200–250 слов).
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:**

*Петрова П.П.* Название статьи // Название журнала. 1994; 26(1): 15-24.

*Петров П.П.* Название книги. М. Наука. 1990. 230 с.

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.». Место издания выделяется курсивом.

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.