



МЕДИЦИНА

№3 2019

FSMJ.RU

**НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ
ЖУРНАЛ. СПИСОК ВАК. ПУБЛИКАЦИЯ СТАТЕЙ
И ДОСТУП К МАТЕРИАЛАМ – БЕСПЛАТНО**

Оглавление

Мирошниченко И. В., Треушников В. М., Чупров А. Д. О процессах в хрусталиках и механизмах их функционирования, препятствующих развитию катаракт	1
Малыгин А. С. Оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола	37
Ашина М. В., Киселева А. С., Ковальчук С. Н., Ашина Е. Ю. Школа будущего: новые приемы формирования здоровой образовательной среды	47
Епишкина А. А., Залетина А. В., Чилипенко А. С., Мартусевич А. К. Морфологические и биофизические методы в диагностике меланом	68
Вишнякова Н. А. Опыт проведения диспансеризации у отдельных групп взрослого населения на примере Урюпинского района в 2013-17г.г.	82
Чупров А. Д., Лосицкий А. О., Фирсов А. С., Малыгин К. В. Экономическая эффективность модели скрининга диабетической ретинопатии в Оренбургской области	92
Катаев С. С., Дворская О. Н., Гофенберг М. А., Дунилин А. В. Изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием	104
Шматко А. Д., Гельман В. Я., Сердюков Ю. П., Ланько С. В. Анализ изменений контингента слушателей дополнительных профессиональных программ повышения квалификации	121
Беликова К. М. О правовых основах хосписной и иной паллиативной медицинской помощи	132
Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин - 1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы	138

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 3, 2019

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.
Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)
Барях Е. А. к.м.н.
Бобров А. Е. д.м.н.
Васильченко М. И. д.м.н.
Винонен М. MD PhD (Финляндия)
Власов В. В. д.м.н.
Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)
Застрожин М. С. к.м.н.
Зубова Е. Ю. д.м.н.
МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)
Михайлов С. MBChB; MRN; MSc (Великобритания)
Мокина Н. А. д.м.н.
Мыльников А. Г. д.м.н.
Немцов А. В. д.м.н., профессор
Пережогин Л. О. д.м.н.
Переходов С. Н. д.м.н.
Петухов А. Е. к.фарм.н.
Плавинский С. Л. д.м.н., профессор
Платонов Д. Ю. д.м.н.
Родионов А. А. к.м.н.
Савчук С. А. д.х.н.
Тетенова Е. Ю. к.м.н.
Тульчинский Т. Г. MD MPH (Израиль)
Шабашов А. Е. к.м.н.
Шамов С. А. д.м.н.
Шахмарданов М. З. д.м.н.

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н.
Белобородов В. Б. д.м.н., профессор
Бондарь И. В. д.м.н.
Боярский С. Г. к.м.н.
Брюн Е. А. д.м.н., профессор
Виноградов Н. А. д.м.н.
Газизова И. Р. д.м.н.
Гаспаршвили А. Т. к.философ.н.
Кошкина Е. А. д.м.н., профессор
Крупичкий Е. М. д.м.н., профессор
Лоскутов И. А. д.м.н.
Никифоров В. В. д.м.н.
Новиков Г. А. д.м.н.
Петров С. Ю. д.м.н.
Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор
Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор
Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор
Сахарова Г. М. д.м.н.
Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии
Фролов М. Ю. к.м.н.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

© Журнал «Медицина», 2019

О процессах в хрусталиках и механизмах их функционирования, препятствующих развитию катаракт

Мирошниченко И. В.¹

профессор, ректор

Треушников В. М.²

генеральный директор

Чупров А. Д.³

д.м.н., профессор, директор

1 – ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

2 – ООО «Предприятие «Репер-НН»

3 – Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Чупров Александр Дмитриевич. **e-mail:** nauka@ofmntk.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Проницаемость клеточных мембран в хрусталике, как и у всех иных клеток, по отношению к полярным молекулам и ионам определяется их коэффициентами сорбции в матриксе мембран, допуская, что вязкость в них сохраняется постоянной при всех условиях, не приводящих к гибели клеток. К сожалению, есть внешние причины, которые приводят к старению матрикса и увеличению вязкости. Противодействие к увеличению вязкости в матриксе связано только с реакцией образования липидов с ненасыщенными жирными кислотами (ЖК), катализируемых десатуразами. Наличие десатураз в клеточных мембранах совместно с коферментами приводит к образованию постоянно действующих циклов, препятствующих старению матрикса. Возможны два типа десатураз и, соответственно, два типа циклов, одни из которых приводят к делению клеток, а другие – нет. Все циклы направлены на то, чтобы сохранить подвижность реагентов и вязкость в матриксе. В неделящихся клетках подвижность десатуразы остается постоянной до тех пор, пока в мембранах есть липиды с предельными ЖК. В этих клетках происходит накопление в мембранах липидов с ненасыщенными ЖК до 30-70%, которое неизбежно заканчивается образованием катаракты. В циклах, связанных с делением клеток хрусталика, происходит не только восстановление подвижностей реагентов и вязкости в матриксе, но и содержание в мембранах липидов с предельными ЖК, что допускает бесконечное деление клеток. Естественно, что этот процесс обеспечивает молодость живых систем, но отсутствие его остановки может быть причиной образования и роста раковых опухолей. Существует необходимость в регулировании этого процесса, один из механизмов которого обусловлен изменением водного баланса в хрусталиках, связанного с селективностью в проницаемости мембран и наличием потоков воды, зависящих от химического потенциала в них относительно внешней среды.

Ключевые слова: хрусталик, матрикс, десатураза, жирные кислоты, катаракта

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-1-36

Для цитирования: Мирошниченко И. В., Треушников В. М., Чупров А. Д. О процессах в хрусталиках и механизмах их функционирования, препятствующих развитию катаракт. *Медицина* 2019; 7(3): 1-36.

Актуальность

Одной из важнейших проблем офтальмологии является катарактогенез, который в итоге приводит к помутнению хрусталиков. Поскольку хрусталики в основном состоят из белков (~95% в сухом состоянии), то, естественно, что изменение их физико-химических свойств (увеличение твердости, уменьшение способности к аккомодации, появление коричневой окраски и других) может быть связано только с модификацией белков, например, в результате их старения [6,79,81]. Содержание липидов в хрусталиках, из которых состоят мембраны, не превышает 2-3% [6], но именно к ним приковано основное внимание исследователей. Полагают, что мембраны в них играют решающую роль, нарушение которой приводит к помутнению хрусталиков, состоящих из плотно упакованных клеток (волокон), отделенных от внешней среды клеточной мембраной. Механизм их действия на цитоплазму клеток не известен [12,21,74,78,102]. Есть мнения, что процессы в клеточных мембранах инициируют изменения химического строения и структуры белков в цитоплазме клеток хрусталика [18,69]. По всей видимости, такие мнения нельзя считать верными. Старение происходит непрерывно во всех системах и относится к необратимым процессам. Более вероятно, что роль клеточных мембран связана с наличием каких-то процессов в них, которые могут компенсировать старение хрусталиков и тем самым замедлять развитие катаракты.

Цель

Выявление процессов в хрусталиках, которые компенсируют их старение и позволяют сохранить зрение у пациентов в течение всей жизни.

Полагаем, что клеточная мембрана является не только границей раздела между внешней и внутренней средами клетки, но она также регулирует обмен многих ионов и полярных молекул между ними. Такой обмен непосредственно связан с проницаемостью мембран, которые могут быть в двух крайних состояниях: либо непроницаемыми («запертыми»), либо полностью «открытыми» [4,8,9,14,15,25,27]. Фактически, мембрана представляет собой билипидный слой толщиной около 6 нм, состоящий из молекул, часть из которых гидрофильная, а другая часть – гидрофобная, представляющая собой цепочки из фрагментов $-\text{CH}_2-$ с вкраплениями двойных связей $-\text{CH}=\text{CH}-$ длиной до 24. Проницаемость мембран равна нулю, если образуется идеальная структура билипидного слоя (ИСБС), в котором все гидрофобные части направлены друг к другу, образуя матрикс, а гидрофильные части – наоборот, от матрикса. С точки зрения термодинамики ИСБС самопроизвольно может возникнуть при значениях энтропии близких к нулю, реализуемой при температуре абсолютного нуля. При энтропии больше нуля закономерно должно происходить нарушение ИСБС вследствие «переворачивания» части липидов в мембране (возникновения «хаоса»), приводящего к образованию в матриксе гидрофильных дефектов, увеличению в них коэффициентов сорбции реагентов и,

соответственно, проницаемости мембран. При физиологических температурах «запирание» мембраны, вероятно, происходит при напряженностях электрического поля равных $\sim 10^5$ В/см, возникающих при потенциалах покоя (ПП) равных ~ 100 μ В. Объяснением этому служит то, что почти все гидрофильные части липидов склонны к диссоциации в водных растворах с образованием ионов, несущих электрический заряд, которые при указанных напряженностях электрического поля полностью выталкиваются из матрикса, приводя к восстановлению ориентации липидов в мембране. В отличие от закона Ома ионный ток в мембранах возрастает с уменьшением мембранного потенциала (МП) из-за наличия отрицательного сопротивления [14], которое закономерно вследствие увеличения растворимости ионов в матриксе при нарушении ИСБС. Без такой зависимости невозможно формирование и распространение без затухания нервных импульсов в аксонах [3,9,14,63].

МП возникает в результате неравномерного распределения ионов во внутренней части клетки и в окружающей среде (асимметрии). «Запирание» мембран происходит при такой асимметрии, при которой МП равен ПП. Так, например, в цитоплазме многих клеток концентрация ионов калия в 10-20 больше, чем за их пределами, тогда как концентрация ионов натрия, наоборот, в такое же количество раз меньше [4,8,15,25]. Есть разные способы расчета ПП на основании оценки распределения ионов в различных частях клетки, но важно то, что при физиологических температурах они равны $\sim 100 \mu$ В [3,8,30]. Даже сравнительно небольшие нарушения ИСБС приводят к неполному «запиранию» потоков ионов через мембраны – возникновению самопроизвольных потоков в них (токов утечки). Образование ПП может быть связано только с активным транспортом некоторых ионов через мембраны – протонов H^+ , осуществляемых H^+ -АТФазой [20,39], ионов натрия и калия в аксонах [3,9,14,63] и других. Для активного транспорта ионов необходима химическая энергия, например, в виде АТФ. Образование ИСБС, кроме всего прочего, допускает и экономию химической энергии. Действия различных факторов на живые системы приводят к понижению МП с последующим его восстановлением до образования ПП, если при этом не происходит их гибели. Образование потенциалов действия (ПД) можно также рассматривать как выведение системы из стационарного состояния и возврата МП к ПП, приводящего в итоге к ИСБС [3,9,14,63]. Активный транспорт ионов через мембрану вполне можно рассматривать как противодействие росту энтропии.

Проницаемость мембран зависит в основном от состояния матрикса, которая прямо пропорциональна произведению коэффициентов сорбции (растворимости) и диффузии (подвижности) реагентов в матриксе. Регулирование проницаемости мембран в живых системах обусловлено изменением коэффициентов сорбции реагентов в матриксе, а не их подвижностей, что возможно только в том случае, если вязкость матрикса остается постоянной. Последнее можно считать одним из основных условий функционирования клеточных мембран. Если в одном из двух крайних состояний проницаемость мембран равна нулю, то полагаем, что она может быть увеличена в результате либо уменьшения МП, либо химического действия ряда веществ, в частности, гормонов, приводящих к

своего рода «ионным каналам» разной селективности [4,9,27]. Местонахождение этих «каналов» в мембранах может не быть постоянным. Важно, что они приводят лишь к локальной проницаемости мембран, но не к их разрушению. Однозначно, что во всех случаях увеличение проницаемости мембран связано с нарушением ИСБС. К сожалению, вязкость матрикса не остается постоянной, а увеличивается при старении, например, в результате его окисления по цепной реакции с вырожденным разветвлением [42,70-72]. Для сохранения в нем вязкости необходимо компенсирование старения. К компенсированию этого процесса приводит реакция образования липидов с ненасыщенными жирными кислотами (ЖК). В результате хода этой реакции происходит разжижение матрикса, которое контролируется десатуразой [20,39]. Поскольку в матриксе нет полярных групп, а в окружающих средах есть только молекулы, растворимые в воде, то для его разжижения трудно предположить какое-то другое решение. В живых системах обратной реакции нет. В этом нет и никакой надобности. С возрастом происходит образование в матриксе полярных групп в результате их старения, которые способствуют увеличению вязкости и, следовательно, уменьшению подвижности реагентов в них. По этой причине компенсирование старения не представляется возможным без десатураз. Поскольку старению матрикса противостоит только одна реакция, контролируемая десатуразой, то его компенсирование возможно лишь тогда, когда эта реакция идет с той же скоростью, что и старение, или, когда непрерывно происходят циклы, в которых вязкость матрикса увеличивается до некоторого критического значения, а потом восстанавливается до первоначальной величины. Первое нереально из-за большого числа факторов, от которых зависит процесс старения матрикса. Более вероятно, что в живых системах происходит саморегулирование мембранных реакций в результате хода циклических процессов.

Образование циклических процессов в мембранах прежде всего связано с переходом от плотности распределения вероятностей превращения активированного состояния в сторону конечных продуктов, описываемых показательными функциями (классический вариант),

$$f(t) = k_i \cdot e^{-k_i \cdot t} \quad (1)$$

к плотности распределения вероятностей, полученной из уравнения Фоккера-Планка [60], характерного для довольно вязких и твердых сред:

$$f(t) = \frac{z}{2 \cdot \sqrt{\pi \cdot D \cdot t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot t}} \quad (2),$$

где k_1 , k_2 и k_3 – константы скоростей химических реакций превращения исходных продуктов в активированное состояние $(A...B)^*$, превращений его в исходные и конечные продукты, соответственно, в результате бимолекулярной реакции по механизму: $A + B \xrightarrow{k_1} (A...B)^* \xrightarrow{k_2} \text{конечные продукты}$; D – коэффициент диффузии реагентов в активированном состоянии; z – расстояние, которое необходимо преодолеть, чтобы активированное состояние $(A...B)^*$ перешло в сторону конечных продуктов; t – время.

Существование переходов от (1) к (2) в корне меняет подход к описанию кинетики химических реакций в различных средах. Прежде всего, это связано с тем, что пределы функций (1) и (2) при $t \rightarrow 0$ равны, соответственно, k_1 и 0 (рис. 1). В том случае, если предел равен 0, то некорректно использовать при описании их обыкновенные дифференциальные уравнения. Можно использовать интегралы, приведенные в [48,51,52,96,97].

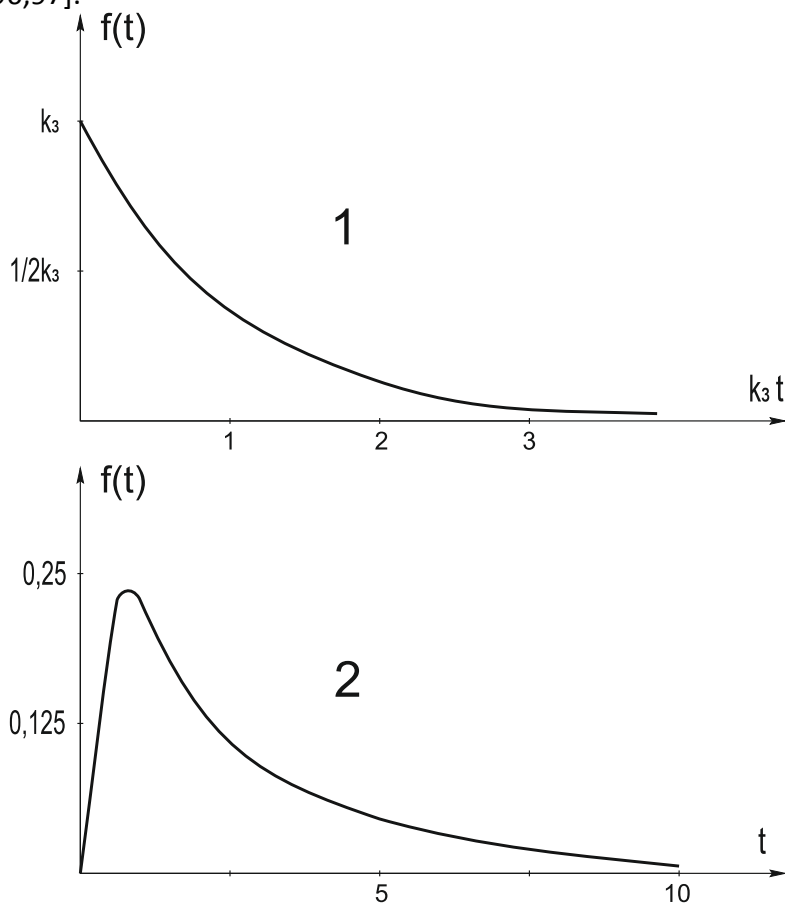


Рис.1 Плотности распределения вероятностей, определяемые кривыми 1 и 2. Кривая 2 получена при $Z^2/(4D)=1$.

Переход (1) $\rightarrow$ (2) в реакции превращения активированного состояния в сторону конечного продукта приводит к тому, что величина клеточного эффекта становится равной [48,51,52,96]:

$$P_{кл}^{(2)}(\delta) = \int_0^\infty \frac{Z}{2 \cdot \sqrt{\pi \cdot D \cdot t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4 \cdot D \cdot t}} \int_t^\infty k_2 \cdot e^{-k_2 \cdot \varepsilon} d\varepsilon \cdot dt = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^\infty t^{-\frac{3}{2}} \cdot e^{-\left(\frac{1}{t} + \frac{t}{\delta}\right)} dt; \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2}; (3)$$

Аналогичное выражение для клеточного эффекта в отсутствие перехода (1) $\rightarrow$ (2) соответствовало бы:

$$P_{кл}^{(1)}(\delta) = \int_0^\infty k_3 \cdot e^{-k_3 \cdot t} \int_t^\infty k_2 \cdot e^{-k_2 \cdot \varepsilon} d\varepsilon \cdot dt = \frac{k_3}{k_2 + k_3} = \frac{\delta}{1 + \delta}; \delta = \frac{k_3}{k_2} (4)$$

где $P_{кл}(\delta)$ – величины клеточных эффектов (вероятностей превращения активированного состояния в сторону конечных продуктов) при наличии перехода (1) $\xrightarrow{\text{Т}}$ (2) и в его отсутствие. В отсутствие перехода (1) $\rightarrow$ (2) интеграл (4) приводит к тому же решению, что и соответствующие дифференциальные уравнения.

Константы скоростей химических реакций в отсутствие перехода (1) $\xrightarrow{\text{Т}}$ (2) и в его присутствии представим следующим образом:

$$k_{эф} = k_1 \quad \text{или} \quad k_1 \cdot P_{кл}^{(2)}(\delta); \quad \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2} \quad (5)$$

Рассчитанные по уравнениям (3) и (4) кривые зависимостей клеточного эффекта от параметра δ представлены на рис. 2.

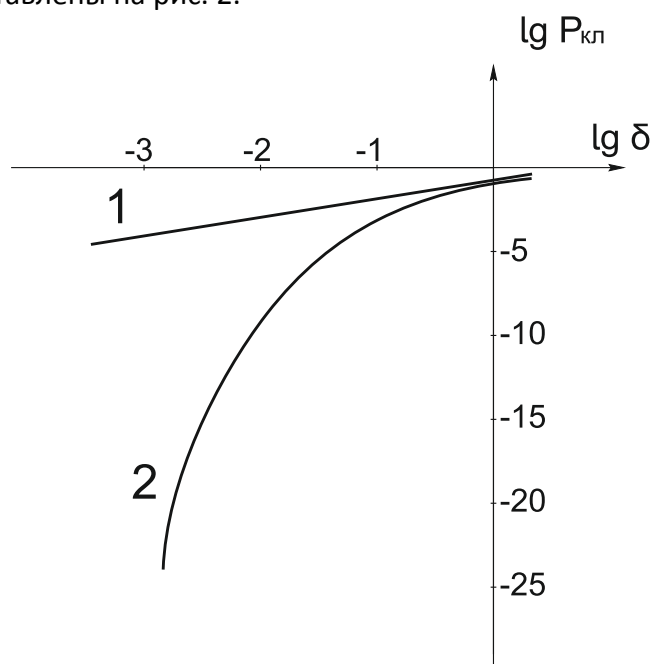


Рис. 2 Кривые зависимостей клеточного эффекта, определяемые уравнениями 3 (кривая 2) и 4 (кривая 1).

С уменьшением параметра δ расхождение между этими кривыми возрастает, причем на порядки. Наличие перехода (1) $\rightarrow$ (2) приводит к уменьшению клеточного эффекта в $10 - 10^8$ раз и более. Согласно (5) такие переходы приводят к уменьшению констант скоростей химических реакций синхронно с изменениями клеточного эффекта. Интервал перехода плотности распределения вероятностей от (1) к (2) может быть достаточно узким, чтобы принять уменьшение скоростей химических реакций за их остановку [48,96]. При наличии переходов от (1) $\xrightarrow{\text{К}}$ (2) закономерно и явление нивелировки реакционной способности реагентов [70,72], приводящее к выравниванию выходов всех конкурирующих реакций в высоковязких средах. Последнее предполагает, что клеточный эффект равен и прямо пропорционален $\sim 1/k_1$. Остановки химических реакций проходят по типу критических превращений не при каком-то одном значении параметра δ , а последовательно, например, по мере увеличения вязкости среды: раньше в случае быстрых реакций, а

позднее – в случае медленных реакций [48, 96]. Кривые по уравнению (3) можно аппроксимировать сложной функцией [51, 52]:

$$P_{кл}^{(2)} = \begin{cases} 0,1 \cdot \delta & \text{при } 0,4 < \delta \leq 4 \\ \delta^3 & \text{при } 0,04 < \delta \leq 0,4 \\ \delta^n & \text{при } \delta \leq 0,04 (n > 3) \end{cases} \quad \delta = \frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2}; \quad (6)$$

Уравнения (3) и (6) совместно с (5) свидетельствуют о нелинейной зависимости скорости химической реакции от подвижности реагентов (коэффициентов диффузии). В отсутствие перехода (1)→(2) скорость бимолекулярной реакции в кинетическом режиме не зависит от подвижности реагентов. Однако, как было установлено экспериментально, при ограничении подвижности реагентов их скорости остаются много меньше частоты сближения реагентов (на многие порядки), но зависят от их подвижностей [70] – противоречат протеканию реакций в диффузионно-контролируемом режиме, но не второму уравнению в (5). Явление остановки химических реакций присуще многим процессам, возникающим в результате их переноса из низковязких сред в высоковязкие, например, твердые полимеры [70,72].

О наличии остановки реакции в результате перехода (1)→(2) свидетельствует и резкое увеличение энергии активации – появление излома прямой, определяющего зависимость логарифма константы скорости реакции от обратной температуры (1/T). Это легко доказать, если принять, что зависимости всех констант скоростей реакций, в том числе и коэффициентов диффузии реагентов, определяются уравнениями Аррениуса:

$$k_{эф} = k_i = k_0^i \cdot e^{-\frac{E_A^i}{R \cdot T}}; \quad D = D_0 \cdot e^{-\frac{E_D}{R \cdot T}}; \quad (7)$$

где соответствующие предэкспоненты и энергии активаций.

Если учесть (6), то находим, что логарифм эффективной константы скорости реакции равен:

$$\ln = \ln k_0^1 \cdot \frac{E_A^1}{R \cdot T} + n \cdot (\ln 4/z^2 + \frac{(E_D - E_A^2)}{R \cdot T}); \quad (8)$$

Из этого уравнения однозначно следует, что

$$E_{эф} = E_A^1 + n \cdot (E_D - E_A^2) \approx E_A^1 + n \cdot E_D; \quad \text{если } E_D \gg E_A^2; \quad (9)$$

Выполнение приведенного в (9) неравенства вполне вероятно, поскольку превращение активированного состояния в контактную пару не требует преодоления энергетического барьера. Если n равно 3 и большим значениям, то увеличение энергии активации не менее чем в 2-3 раза после таких переходов вполне приемлемо [48,96]. В отсутствие перехода (1)→(2) $E_{эф} =$ что исключает появление изломов у этих прямых. Еще раз отметим, что только переходы типа (1)→(2) допускают резкое (по типу критических превращений) увеличение энергии активации химических реакций.

Покажем теперь, что наличие десатураз в мембранах может быть причиной образования циклических процессов – перехода (1)→(2) при одном интервале изменений параметра δ и перехода (2)→(1) – при другом. Заметим, что для осуществления указанных переходов не требуется значительных изменений подвижностей реагентов из-за указанной в (6) нелинейной зависимости скорости реакции от параметра δ . Достаточно изменений подвижностей реагентов (или температуры) в пределах 3-5%, что исключает надобность в поиске причин, приводящих к фазовым переходам в области физиологических температур [4]. Образование цикла было обнаружено в случае охлаждения растений, приводящих к падению подвижностей реагентов и увеличению вязкости в матриксе мембран, что показано на схеме, приведенной на рис. 3 [39,40]. На рис. 3 указаны четыре точки, соответствующие разным состояниям мембраны. В точке 1 МП равен ПП ($\sim 170 \mu\text{В}$) и соответствует ИСБС.

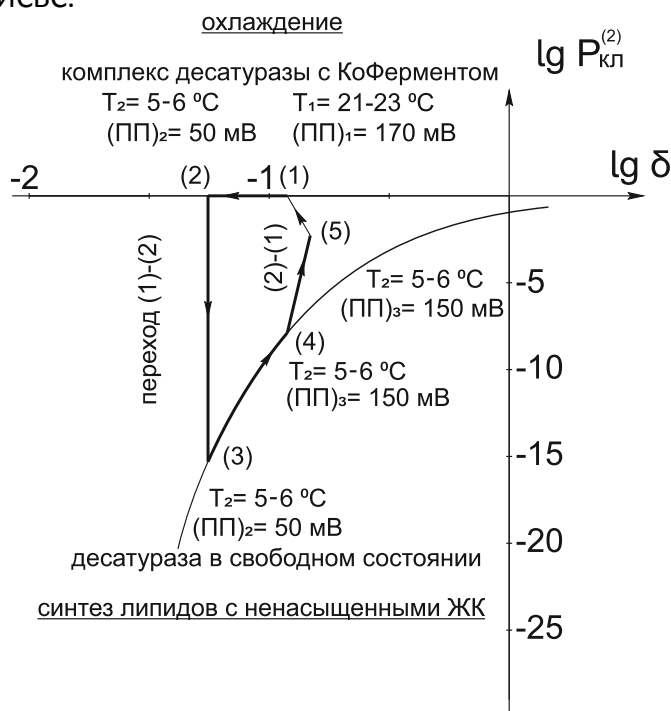


Рис.3 Изменение температуры (Т) и потенциалов покоя (ПП) при охлаждении растений.

При понижении температуры от 21-23°C до 5-6°C мембрана из состояния 1 превращается в 2, в результате чего понижается скорость работы активного транспорта ионов, а МП уменьшается до $\sim 50 \mu\text{В}$. При охлаждении растений часто происходит генерация ПД [39,40]. Приближение температуры к 5-6°C еще не означает нарушение ИСБС. Согласно уравнению Больцмана, величина ПП пропорциональна температуре, при которой образуется ИСБС. Наиболее важно то, что в состояниях 1 и 2 все плотности распределения вероятностей описываются показательными функциями, и клеточный эффект равен ~ 1 (классический вариант). В состоянии 2 происходит переход (1)→(2), в результате которого мембрана переходит в состояние 3. В состоянии 3 падают скорости практически всех реакций, но не реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, что означает активацию десатуразы. В результате хода этой реакции

происходит увеличение подвижности реагентов в мембране, восстановление активного транспорта ионов и МП – превращение 3 в 4. Об активации десатуразы свидетельствует то, что синхронно с увеличением МП происходит увеличение подвижности реагентов при температуре 5-6°C [40]. Увеличение подвижности реагентов в мембранах было установлено методом флуоресцентного зонда с использованием пирена. Благодаря этой реакции матрикс мембран разжижается, подвижность реагентов в нем возрастает. Происходит практически полное восстановление МП ($\sim 150 \mu\text{В}$) при 5-6°C, за которым идет переход (2)→(1), но не замыкание цикла. Замыкание цикла происходит при нагревании растений до 21-23°C, но при этом ПП увеличивается всего лишь на 20 $\mu\text{В}$. Особенность здесь в том, что превышение температур растений выше 5-6°C не приводит к активации десатуразы, что, без сомнения, является одним из важнейших свойств биологических мембран. Наличие перехода (1)→(2) с понижением температуры подтверждает и зависимость константы скорости реакции от температуры [39]. Установлено, что излом прямой в координатах Аррениуса происходит при температуре 18,5°C, что значительно больше температуры равной 5-6°C, при которой активируется десатураза. Фактически, десатураза «оживает» лишь в узком диапазоне температур – приблизительно, от 5 до 6°C. Установлено, что указанная выше зависимость константы скорости реакции от температуры соответствует активному транспорту ионов, а не активированию десатуразы [39]. Поскольку эти реакции относятся к разным типам, то и температуры переходов (1)→(2), связанные с заменой одной плотности распределения вероятностей на другую, могут различаться. Согласно (3) и (6) температуры этих переходов зависят от структуры и молекулярных размеров реагентов.

Рассмотрим более детально условия образования цикла. Подстановка (6) в (5) приводит к уравнению:

$$k_{\text{эф}} = k_1 \cdot \left(\frac{4 \cdot D}{z^2 \cdot k_2} \right)^n; \quad n \geq 3; \quad (10)$$

Если по уравнению Аррениуса с понижением температуры происходит уменьшение константы скорости химической реакции k_1 , то это может быть компенсировано увеличением коэффициента диффузии D , обусловленным разжижением матрикса мембран за счет дополнительного образования в них липидов с ненасыщенными ЖК, катализируемой десатуразой [39, 40].

Реакция, приводящая к превращению одних липидов в другие, возникает лишь при достижении довольно низких температур в очень узком интервале, что противоречит закону Аррениуса [53]. Этот феномен – следствие явлений остановки химических реакций и нивелировки реакционной способности реагентов в указанной выше реакции, предполагающее наличие по крайней мере двух конкурирующих реакций:

1) десатураза + кофермент $\rightleftharpoons$ комплекс [десатураза-кофермент];

2) липиды с предельными ЖК Ъ липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемая десатуразой.

В растениях механизм этих реакций сложнее, чем указан выше. Приведена лишь формальная схема. Наиболее важное значение имеет то, что при $T > 5-6^{\circ}\text{C}$ первая реакция идет с много большей скоростью, чем вторая. Первая реакция приводит к образованию комплекса десатуразы с коферментом – наложению запрета на активацию десатуразы. Образование десатуразы в свободном состоянии, способной катализировать реакцию превращения одних липидов в другие, становится возможной только после остановки первой реакции, т.е. после перехода $(1) \rightarrow (2)$, приводящего к распаду комплекса десатуразы с коферментом – снятию запрета на активацию десатуразы. Вторая реакция приводит к увеличению подвижностей реагентов в мембранах (разжижению) до значений, приводящих в итоге к переходу $(2) \rightarrow (1)$ – повторному образованию комплекса кофермента с десатуразой и остановкой второй реакции.

Таким образом, есть все основания считать, что явления остановки химических реакций и нивелировки реакционной способности реагентов в указанной выше редакции являются необходимыми и достаточными условиями для образования циклических процессов с участием десатуразы и кофермента. Переход $(2) \rightarrow (1)$ приводит к ходу реакций в кинетическом режиме, в котором скорости реакций определяются реакционной способностью реагентов, а переход $(1) \rightarrow (2)$ в режим с ограниченной подвижностью реагентов, в котором скорости реакций кроме всего прочего зависят и от их подвижностей. Необходимость в наличии кофермента определяется образованием запрета на ход реакции превращения одних липидов в другие и цикла, в котором один режим хода реакции меняется на другой. Уменьшение подвижностей реагентов ниже некоторого критического значения вследствие падения температуры приводит в течение сравнительно короткого времени к активации десатуразы в мембранах. Активация десатуразы в растениях при достаточно глубоком понижении температур не вызывает сомнений – она обнаружена во многих работах, указанных в обзоре [20]. Накопление липидов с ненасыщенными ЖК в мембранах при физиологических температурах отсутствует. Обнаружены случаи резкого увеличения скоростей химических реакций с понижением температуры и в неживых системах. Подобно тому, как это происходит в растениях, скорости полимеризации ряда олигомеров резко возрастают при достижении некоторых довольно узких интервалов температур как сверху, так и снизу [26], приводящих к безобрывной (быстрой) полимеризации в результате селективной остановки реакций рекомбинации и диспропорционирования свободных макрорадикалов [48,96]. Селективная остановка обрыва цепи полимеризации происходит в необычно узком интервале подвижностей реагентов (по измерениям парамагнитного зонда (ПЗ – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила) в интервале $4-8 \cdot 10^{-10}$ с) [45,46,48,96] – дальнейшее уменьшение подвижности реагентов опять приводит к уменьшению скорости полимеризации теперь уже из-за остановок реакций роста цепей полимеризации. Скачкообразные изменения кинетики химических реакций по типу критических превращений, вероятно, являются одной из основных закономерностей, возникающих в

переходных процессах от низковязких сред к высоковязким. Этот вывод подтверждают и многие применения, указанные ниже.

Фотополимеризующиеся композиции (ФПК), в которых подвижность ПЗ находится в указанном выше интервале, отличаются от остальных рекордно высокой светочувствительностью, что позволило использовать их для решения многих практических задач. ФПК с такой подвижностью ПЗ нашли применение в производстве интраокулярных линз (ИОЛ) [19,24,34-38,48,58,59,87], рентгеновских линз [32,54,83] и других изделий [80,85,88,93] методами фронтальной фотополимеризации; склероплантов [10,11,64,65], интрастромальных и внутрикапсульных колец [13], антиглаукоматозных дренажей и шунтов [5], твердых мозговых оболочек [44,57], сеток для ненапряжной пластики в хирургии грыж брюшной стенки [1,2,33,62], а также световодов для нового поколения печатных плат [28,43] методами планарной фотолитографии; различных фильтров для терагерцового диапазона длин волн и металлических сеток для электроламповых приборов со скважностью приближающейся к 100% [95], в которых кроме фотолитографии дополнительно используют гальванопластику. Наличие селективных остановок многих реакций позволяет объяснить превращения типичных ингибиторов в фотоинициаторы радикальной полимеризации в композициях с орто-бензохинонами и третичными аминами [66-68], эффективных антиоксидантов в малоэффективные [70,72], способность инертных по отношению к молекулярному кислороду ароматических нитренов присоединять к ним молекулярный кислород с образованием стабильных парамагнитных продуктов [31,55,56] и, вероятно, других феноменов, которые еще не выявлены в этих переходных процессах. Без уравнения (10) трудно объяснить и то, что в случае теплокровных животных концентрация липидов с предельными ЖК в мембранах значительно больше, чем в растениях и животных, которые находятся в тепловом равновесии с окружающей средой. Компенсирование константы скорости реакции k_1 , обусловленное увеличением температуры при «переходах» от растений к теплокровным животным, определяется необходимостью уменьшения коэффициента диффузии десатуразы в матриксе мембран (заменой жидких липидов на твердые). Образование циклических процессов в мембранах также связано со строго определенной подвижностью десатуразы, при которой реакция образования комплекса десатуразы с коферментом еще проходит в кинетическом режиме, но даже при малом увеличении вязкости матрикса происходит переход в режим с ограниченной подвижностью реагентов. С увеличением интервала изменений подвижностей десатуразы исчезает возможность резкого перепада скоростей химических реакций. При старении матрикса его вязкость возрастает, но благодаря действию десатуразы ее подвижность остается в узком интервале. Отклонения от этого интервала неминуемо приводят к нарушению цикла и, соответственно, гибели живой системы. Описанию механизма активации десатуразы в растениях столь большое внимание уделено в связи с тем, что в первом приближении он практически ничем не отличается от механизма активации десатуразы в клетках хрусталика.

В отличие от растений можно считать, что все процессы в клетках хрусталика протекают при постоянной температуре, а к уменьшению подвижности реагентов в мембранах приводит ход реакций, приводящих к их старению. Эти различия допускают, что активация десатураз в растениях происходит только при понижении температуры, а в хрусталиках – постоянно, но периодически, когда в результате старения уменьшение подвижности реагентов не достигнет некоторого критического значения. Изменения подвижностей реагентов в клетках хрусталика, скорости работы активного транспорта ионов и, соответственно, МП происходят в результате колебательных процессов – периодически повторяющихся «вспышек» активности десатуразы, которые приводят к восстановлению подвижности реагентов в матриксе, активного транспорта ионов и МП, в результате чего закономерно происходит накопление в мембранах липидов с ненасыщенными ЖК [18]. Предполагаемые реакции, образующие замкнутый цикл, представлены на схеме рис. 4.

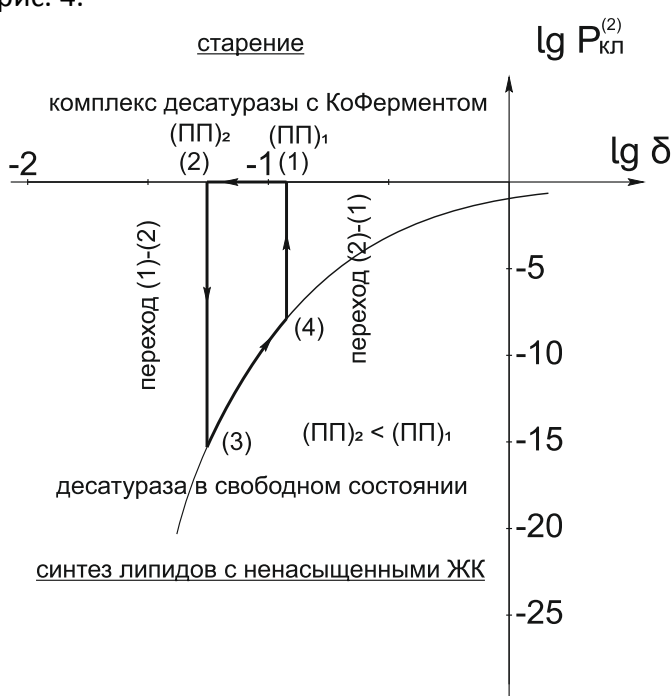


Рис.4 Цикл восстановления подвижности десатуразы в клетках хрусталика при $T=\text{const}$.

Поскольку реакции, приводящие к старению матрикса мембран, происходят постоянно, то и циклы совершаются непрерывно до тех пор, пока в них есть липиды с предельными ЖК. С их исчезновением происходит потеря способности к восстановлению подвижности реагентов в мембранах и активного транспорта ионов, что допускает падение МП до нуля, приближение к равномерному распределению ионов, гибели клеток и помутнению хрусталиков – образованию катаракты. Наличие колебательного процесса изменения активности десатуразы в мембранах не приводит к исключению старения хрусталиков, но позволяет сохранить постоянным ионный состав в клетках и тем самым продлить время их жизни до возникновения катаракты. Поскольку старение хрусталиков идет непрерывно, то, хотя и медленно, происходит изменение их физико-механических

характеристик в сторону ухудшения. Указанный выше колебательный процесс изменения активности десатуразы происходит в течение достаточно длительного, но конечного периода времени, который может закончиться только образованием катаракты. Образование катаракты – это необратимый процесс, исключающий возможности восстановления зрения путем медикаментозного лечения. Восстановление зрения можно достичь лишь операционным путем: удалением катаракты с последующей имплантацией в глаз ИОЛ [23,77,84]. Не исключено, что в будущем станет возможным и выращивание новых хрусталиков в глазах с помощью клеточных технологий [7,16,29]. Чем меньше путь от точки 3 к 4, тем меньше изменение подвижностей реагентов, скорости работы активного транспорта ионов, МП и, следовательно, прироста липидов с ненасыщенными ЖК в мембранах во время одного цикла, что предполагает малые амплитуды колебаний этих величин.

Кроме перечисленного в хрусталиках проходят и процессы деления клеток и их остановки. Полагаем, что деление клеток приводит не только к их размножению, но и противодействует старению. Поскольку нет иной возможности кроме как изменения подвижностей реагентов в матриксе в результате образования липидов с ненасыщенными ЖК, то рано или поздно все липиды с предельными ЖК в мембранах должны исчезнуть. Необходим возврат в первоначальное состояние, что, предполагаем, и происходит при делении клеток. Исключение непрерывного роста системы, в том числе и хрусталиков, может быть связано только с наличием механизмов, которые приводят к остановке деления клеток. Они необходимы, но механизмы их действия ранее практически игнорировали.

Допускаем, что в мембранах есть липиды с предельными ЖК в количестве $n_{\text{пр}}$ и липиды с ненасыщенными ЖК в количестве $m_{\text{нен}}$ ($n_{\text{пр}} + m_{\text{нен}} = N$). В течение жизни клетки часть из липидов с предельными ЖК превращаются в липиды с ненасыщенными ЖК. Если $m_{\text{нен}} = m_{\text{пр}}$, то состав мембраны после добавления в них $N = n_{\text{пр}} + m_{\text{пр}}$ исключительно только липидов с предельными ЖК и последующим делением клетки на равные части равен:

т.е. тот же результат, который был первоначально. При делении клеток каждый раз в геометрической прогрессии в два раза уменьшается число «старых» липидов. Замена в мембране «старых» липидов на вновь синтезированные липиды исключительно только с предельными ЖК позволяет сохранить состав и структуру матрикса – препятствует увеличению числа «испорченных» липидов в результате термоокислительной деструкции матрикса и действия всех других внешних факторов, например, радиации. Для противодействия старению необходимо, чтобы скорость деления клеток была много больше скорости старения матрикса мембран.

Осуществление деления клеток приводит к образованию цикла, в результате которого периодически в противофазе происходят изменения активностей у десатуразы и различного рода синтаз (ферментов), ответственных за синтезы липидов с предельными ЖК и других образований [76,89,101]. Десатураза приводит к увеличению подвижностей реагентов в мембране, а синтазы – к уменьшению их подвижностей. Последнее является следствием синтеза липидов исключительно только с предельными ЖК. С увеличением отношения $m_{\text{нен}}/n_{\text{пр}}$ при $N = \text{const}$ при постоянной скорости превращения одних липидов в другие закономерно должно быть возрастание скорости деления клеток. К делению клеток приводят следующие реакции (рис. 5):

- 1) липиды с предельными ЖК $\rightleftharpoons$ липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемая десатуразой;
- 2) Десатураза + комплекс [кофермент – фермент] $\rightleftharpoons$ комплекс [кофермент – десатураза] + фермент;
- 3) Ферменты, приводящие к синтезу липидов с предельными ЖК и всех других образований в клетке, а далее к делению.

По этой схеме в первой реакции движение реагентов в активированном состоянии описывается плотностью распределения вероятностей (2), что предполагает протекание их с малой скоростью, много меньшей, чем если бы эта реакция шла в низковязких растворах. Этой реакции предшествует деблокирование десатуразы, скорее всего, в результате обратимой реакции 2). В ходе первой реакции происходит разжижение матрикса, приводящего в итоге к переходу (2) $\rightarrow$ (1), образованию комплекса кофермента с десатуразой и, соответственно, ее остановке, но ходу реакций 3) с большими скоростями. Во второй реакции при переносе кофермента слева направо образуются ферменты в свободном состоянии, ответственные за синтез липидов с предельными ЖК, и другие реакции, приводящие к иным образованиям (ядер, митохондрий, рибосом и других). Образование липидов с предельными ЖК в результате хода реакций 3) приводит к понижению подвижностей реагентов в мембране до значений, при которых происходит переход (1) $\rightarrow$ (2). С понижением подвижности реагентов до определенного уровня происходит не только переход (1) $\rightarrow$ (2), но и деление клетки. Резкое падение скоростей реакций 2) и 3) после перехода (1) $\rightarrow$ (2) опять приводит к образованию десатуразы в свободном состоянии и возобновлению первой реакции. Процессы, которые приводят к делению клетки, соответствуют циклу на рис. 5. Состояния 1 и 2 находятся на нижней кривой, где клеточный эффект равен (3) или (6), а 3 и 4 – на прямой, на которой клеточный эффект практически равен 1. Отметим, что в результате этого цикла из одной «старой» клетки образуются две «новые», состав матрикса которых отличен от «старой», но в идеале «новые» клетки не отличаются друг от друга.

Такой механизм деления клеток подтверждают результаты, полученные на основании клеточных технологий. Установлено, что скорость деления клеток пропорциональна

активности у десатуразы [90]. Переход (1)→(2) является тем «курком», который приводит к старту деления клеток, что и объясняет указанную выше закономерность. Установлено, что ингибирование десатуразы приводит к прекращению деления клеток и сохранению жизни системы в течение длительного времени (возникновению апоптоза – запрограммированной гибели клеток) [90]. Совсем иное происходит в случае удаления кофермента из мембран (скорее всего образования комплекса кофермента с каким-то соединением, но не десатуразой – по существу, его блокированием), что должно приводить к безостановочному ходу реакций образования липидов не только с ненасыщенными ЖК, но и с предельными ЖК (нарушению цикла). При блокировании кофермента исчезает запрет на синтез липидов с ненасыщенными ЖК, что исключает последовательность в синтезах одних липидов за другими. В итоге это приводит к сокращению времени жизни клеток – ускорению их деления. Неконтролируемое ускорение деления клеток приводит к раку. Этот вывод соответствует тому, что, если в нераковых клетках концентрация предельных ЖК очень низка, то в опухолевых клетках, наоборот, она крайне высока [75,82,86,91,92,94,98,99]. Последствия реакций, приводящих к ингибированию десатураз и удалению кофермента сильно различаются – в первом случае прекращается деление клеток, но их жизнеспособность может сохраняться в течение длительного времени, тогда как во втором случае деление клеток не прекращается, а даже ускоряется.

Однозначно, что селективное ингибирование десатуразы может приводить к остановке процесса деления клеток с сохранением их жизнеспособности. Однако, возможно и временное «отключение» активности у десатуразы. Постоянное «отключение» активности у десатуразы можно рассматривать как ее селективное ингибирование. Отсутствие таких «отключений» активности у десатуразы или их ингибирования вполне могут быть причинами бесконечного деления клеток, что допустимо в одноклеточных, но исключено в многоклеточных живых системах. Есть необходимость в регулировании процесса деления клеток, определяющего рост живых систем. Очевидно, что для такого регулирования необходимо наличие механизмов «отключения» и «включения» активности у десатуразы или селективное ингибирование их какими-то соединениями. «Отключение» активности у десатуразы фактически означает остановку процесса деления клеток, что характерно для матрикса мембран, в которых вязкость выше некоторого критического значения. Это справедливо, но вопрос о механизмах «отключения» и «включения» активности у десатуразы остается открытым.

Можно предположить, что «отключение» и «включение» активности у десатуразы запрограммированы в молекулах ДНК – своего рода хранилищах информации, но механизмы их действия неизвестны. Кривые по уравнениям (3) и (6) допускают, что даже сравнительно небольшое понижение подвижности десатуразы в матриксе, например, из-за увеличения в ней вязкости, может приводить к непропорционально большим падениям скорости реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК – следствие нелинейной зависимости клеточного эффекта от параметра δ (рис. 2). Кроме этого, величина клеточного эффекта в цикле на рис. 5,

ответственного за деление клетки, определяется и положением интервала, в пределах которого происходит переход (1)→(2). Возрастание степени нелинейности этой зависимости происходит при сдвиге этого перехода в сторону малых значений параметра δ . Наличие такого сдвига в соответствии с явлением нивелировки реакционной способности реагентов предполагает, что клеточный эффект $\text{const} \cdot 1/k_1$, т.е. скорость этой реакции при переходе (1)→(2) резко уменьшается с увеличением реакционной способности десатуразы. Не следует думать, что вязкость в матриксе не зависит от состояния цитоплазмы. Адсорбция различных соединений на внутренней стороне мембраны, представляющий собой билипидный слой, неизбежно может приводить к зависимости вязкости матрикса от состояния цитоплазмы. Малая толщина мембран является необходимым условием для этой зависимости, поскольку такое армирующее действие от различных соединений в нем распространяется лишь на расстояния приблизительно равные длинам гидрофобных цепочек в липидах. Влияние армирующего действия полимера на подвижность реагентов в слоях ФПК установлено в [47,50].

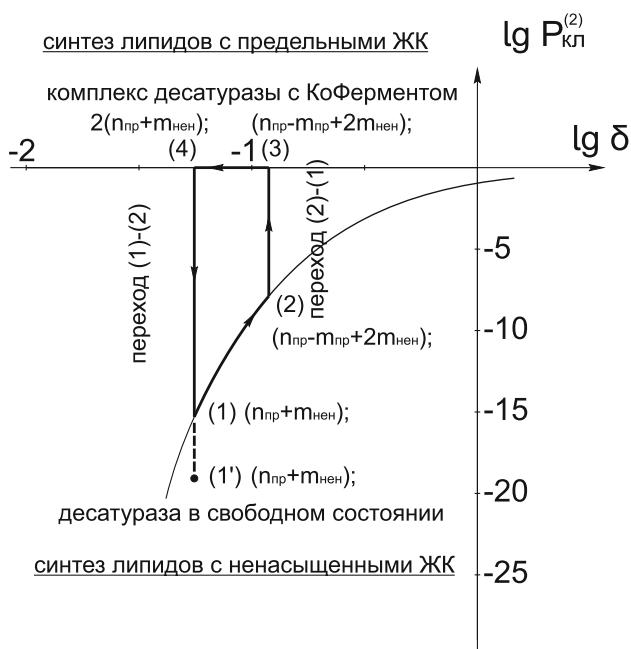


Рис.5 Цикл, приводящий к делению клетки.
Изменение состава липидов в мембране ($m_{\text{нен}} = m_{\text{пр}}$).
 $n_{\text{пр}}$ - липиды с предельными ЖК;
 $m_{\text{нен}}$ - липиды с ненасыщенными ЖК.

Формально, схема реакций на рис. 6 предполагает как возможности деления клеток, так и «отключения» активности у десатуразы.

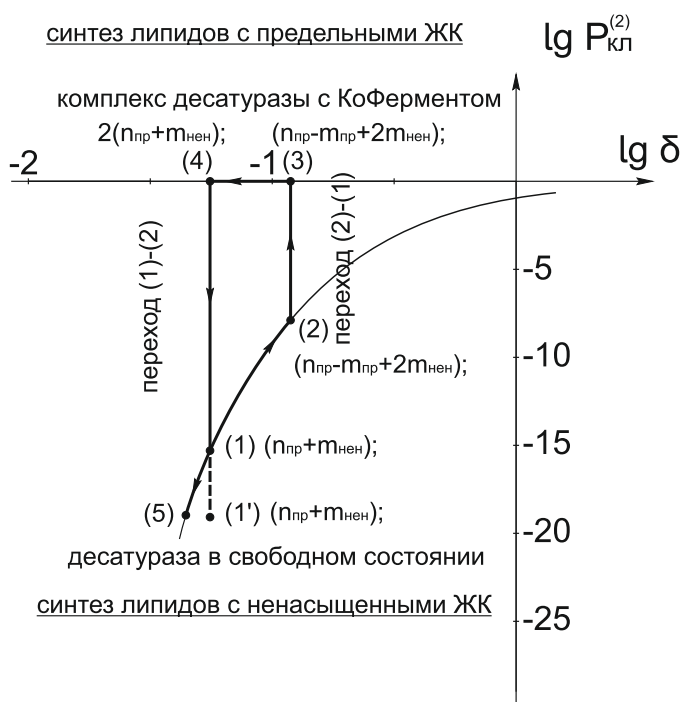


Рис.6 Цикл, приводящий к делению клетки и её остановки.

Превращения $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 1$ и т. д. приводят к делению клетки, а $1 \rightarrow 5$ и $5 \rightarrow 1$ – к «отключению» и «включению» активности у десатуразы. Следует обратить внимание на то, что деление клеток происходит в строго определенном интервале отношений липидов с ненасыщенными и предельными ЖК, указанном на рис.5 и 6. Это предполагает, что для превращений $1 \rightarrow 5$ и $5 \rightarrow 1$ необходим дополнительный фактор, который бы приводил к изменению вязкости в матриксе, не связанный с нарушением указанного выше интервала. Допускаем, что вязкость в матриксе зависит не только от соотношения указанных выше липидов, но и состояния цитоплазмы (вязкости и состава включений в цитоплазму, способных оказывать армирующее действие на мембрану). Такое состояние можно рассматривать как своего рода «слагаемое» (дополнительный «вклад»), значение которого положительно или отрицательно и зависит от количества и качества включений в цитоплазму, которое добавляется к вязкости в матриксе и определяется «суммой» этих величин. В любом случае, если исходить из того, что в нормальном состоянии клеточная мембрана остается «запертой», то материальный обмен клетки с внешней средой невозможен без образования специальных «каналов», которые бы определяли проницаемость мембран по отношению к различным соединениям. Обмен любыми соединениями цитоплазмы клетки с межклеточным пространством определяется не только проницаемостью мембран, но и различием в химических потенциалах в них. Большее значение химического потенциала в межклеточном пространстве по сравнению с цитоплазмой клетки приводит к потоку соединений в клетку, а меньшее значение – наоборот, к оттоку веществ из цитоплазмы в межклеточное пространство. Вероятно, следующее: как удаление кофермента, так и отсутствие «отключения» активности у десатуразы может приводить к раку, но его причины и последствия различны. Прекращение роста опухолей можно осуществить как деблокированием кофермента в

результате оттока его блокираторов (ядов) из клетки, так и ингибированием, скорее всего, синтаз [76,89,101]. Последнее губительно для живых систем, поскольку ингибирование синтаз приводит к образованию не только токсикологических реакций, но и потере источников химической энергии. К увеличению проницаемости мембран может привести как уменьшение МП, так и действие специальных гормонов, допускающих селективную проницаемость их по отношению к различным соединениям, в том числе, и воде. В образовании «каналов» для воды участвуют аквапорины (белки), которые селективно пропускают только молекулы воды [4]. Важно, что «отключение» активности у десатуразы имеет смысл только при наличии действующего кофермента в мембранах. Удаление кофермента приводит к нарушению цикла, представленного на рис. 5 и непрерывному делению клеток. Покажем далее, что к «включению» и «отключению» активности у десатуразы приводит изменение водного баланса в хрусталиках, которое немыслимо без обмена водой с глазной жидкостью (внешней средой).

При размещении хрусталика в жесткой капсуле, не являющейся существенным барьером для обмена воды с глазной жидкостью, деление клеток в нем в итоге должно привести к увеличению гидростатического (тургорного) давления и химического потенциала в капсуле до полного заполнения ее вновь образованными при делении клетками. Поскольку любые потоки самопроизвольно могут идти только в сторону меньших значений химического потенциала, то сохранение деления клеток в капсуле неизбежно должно привести к потоку воды из капсулы в глазную жидкость, приводящему к потере воды в клетках хрусталика. Потеря воды в этих клетках приводит к уменьшению их объема и, следовательно, при достаточно больших концентрациях белков в них (~35%) к увеличению вязкости в цитоплазме, что вполне может быть причиной «отключения» активности у десатуразы. Уменьшение объема клеток связано с такими изменениями их формы, при которых площадь поверхности клетки практически остается постоянной – клетки уплощаются, что соответствует известным фактам. Увеличение вязкости в цитоплазме клеток необходимо также и для повышения показателя преломления света в хрусталиках по сравнению с показателем преломления глазной жидкости – иначе отсутствовало бы фокусирование света на сетчатку глаза (наступила бы слепота). Интересно, что в цитоплазме этих клеток в основном находится кристаллин (белок), обладающий малой способностью к набуханию в воде, что необходимо для того, чтобы вязкость в цитоплазме этих клеток была прямо пропорциональна разнице химических потенциалов в клетках и глазной жидкости.

Представленный на рис. 6 цикл предполагает не только «остановку» деления клеток в результате перехода 1→5, но и переход 5→1, в результате которого должно происходить возобновление деления клеток. Это хорошо согласуется с известными фактами. Во-первых, бесспорно, что хрусталик в процессе эмбриогенеза развивается из эктодермы, вероятно, до перехода 1→5, но после его становления (развития) деление клеток в эктодерме прекращается полностью, но сохраняется в эпителии, который располагается на передней стенке капсулы [17,22,100]. Сохранение способности к делению клеток в зоне эпителия мы связываем с компенсированием процессов, приводящих к старению

хрусталиков. При старении хрусталиков закономерно увеличение в них полярных групп, что неизбежно приводит к увеличению вязкости как в матриксе мембран, так и цитоплазме клеток из-за дальнейшего уменьшения («усыхания») объема клеток хрусталика, обусловленного сокращением длин межмолекулярных связей. В результате такого уменьшения их объема вследствие отсутствия способности к сжатию капсулы должно бы произойти падение химического потенциала в хрусталике и возникновение потока воды в обратном направлении (от внешней среды к хрусталикам), а, следовательно, и уменьшению вязкости в цитоплазме этих клеток. Для устранения этих нежелательных процессов и необходимо «включение» десатуразы в течение некоторого времени, приводящего к делению клеток в указанной выше зоне. Вновь образованные при делении клетки необходимы для внедрения их в хрусталик (заполнения образовавшихся пустот в результате старения), чтобы восстановить в нем гидростатическое давление и химический потенциал, что согласуется с фотографиями, представленными в [17]. Наличие корреляции между вязкостью в клетках хрусталика и активностью у десатуразы в мембранах приводит к тому, что при уменьшении вязкости в цитоплазме «включается» активность у десатуразы, а при увеличении ее – происходит «отключение». Этот процесс напоминает работу термостата, в результате которого сохраняются размеры хрусталиков и кривизна его оптических поверхностей. Во-вторых, есть данные, которые свидетельствуют о том, что выравнивание гидростатических давлений в капсуле и внешней среде из-за нарушения их герметичности, в частности, в ходе экстракции катаракты путем капсулорексиса, приводит к делению клеток хрусталика. Если в глазу остаются остатки хрусталиковой массы, то они в результате деления клеток могут «прорасти» между ИОЛ и задней стенкой капсулы в виде непрозрачных шаров Адамюка-Эльшнига, приводящих к так называемой вторичной катаракте [100]. Следствием нарушения герметичности капсулы может быть только уменьшение вязкости в цитоплазме клеток из-за притока к ним воды. Понижение вязкости в клетках ниже некоторого критического значения закономерно должно приводить к возобновлению деления клеток. Выравнивание давлений в глазу приводит к образованию клеток в виде шаров, поскольку только при такой форме поверхностная энергия Гиббса минимальна. Фактически, это пример того, что понижение вязкости в клетках приводит к постоянному «включению» активности у десатуразы, то есть, непрерывному ходу процесса деления клеток. Подтверждает изложенное и то, что сохранение деления клеток в области эпителия и отсутствие их деления в остальной части хрусталика соответствует образованию двух основных типов возрастной катаракты – корковой («серой») и ядерной («бурой») [17]. С остановкой процесса деления клеток исчезает противодействие их старению, в частности, изменению цвета – превращению клеток хрусталика из бесцветных в буровато-коричневые. Изменение цвета можно рассматривать как «визитную карточку» старения хрусталиков, что предполагает корреляцию их возраста с оптической плотностью в видимой области спектра. Селективное приближение МП к нулю в этих зонах приводит к разным катарактам – корковой или ядерной. Различие в катарактах возникает в связи с тем, что время хода процесса старения много меньше в клетках из эпителия, чем в клетках, находящихся в ядре хрусталика. Возраст клеток исчисляется от времени окончания деления клеток. Казалось бы, что ядерная катаракта всегда должна возникать

раньше корковой из-за меньшего возраста клеток, произошедших из эпителия. Однако имеет место и нарушение этой последовательности. Последнее может быть связано с селективным ингибированием ферментов в клетках из эпителия, ответственных либо за реакции превращения одних липидов в другие, либо за активный транспорт ионов через мембраны (ингибирование ферментов, ответственных за активный транспорт, неизбежно приводит к быстрой гибели клеток). Это правдоподобно, поскольку клетки из эпителия находятся в передней части хрусталика, и в большей степени подвергаются действию посторонних веществ, которые могут быть ядами.

К вариации вязкости в цитоплазме клеток может приводить не только изменение водного баланса в них, но и изменения конформации белков при переходах из глобулы в клубок и наоборот, осмотического давления в межклеточных областях, реакционной способности десатуразы и других факторов. Например, в мышцах животных характерно большое содержание двухвалентных ионов Ca^{+2} , которые приводят к образованию трехмерных сеток (аналогично превращению золя в гель), увеличению вязкости в клетках и, соответственно, прекращению их деления. Нельзя игнорировать и роль кальциевых каналов для поддержания метаболизма в хрусталиках. Можно допустить, что в нормальном состоянии кальций изгоняется из хрусталика, и только после возникновения корковой катаракты он беспрепятственно входит в клетки из эпителия. К «отключению» активности у десатуразы может приводить и действие специальных ингибиторов, например, в нервных клетках. Исключено, что к остановке деления этих клеток может приводить увеличение вязкости в цитоплазме, которое приводило бы к их уплощению. Если вязкость в нервных клетках остается без существенных изменений, то к остановке их деления может приводить только селективное ингибирование десатуразы (не исключено, что ингибиторы для них находятся в глиальных клетках [3]). За исключением действия этого механизма во всех остальных случаях регулирование процесса деления клеток в живых системах и их роста мы связываем с указанным выше «вкладом» в вязкость матрикса мембран, зависимо от состояния цитоплазмы. По нашему мнению, этот «вклад» определяется двумя основными факторами: селективностью в проницаемости мембран по отношению к различным соединениям и наличием потоков в живых системах, зависящих от разницы химических потенциалов в них и окружающей среде.

Вероятно, в хрусталиках следует учитывать минимум набор из трех типов реакций. Во-первых, только при делении клеток происходит компенсирование их старения. Старение в основном идет в результате реакций окисления, проходящих по цепному механизму с вырожденным разветвлением. Именно эти процессы главным образом и приводят в итоге к гибели живых систем. Против них и направлено противодействие, цель которого непосредственно связана с увеличением времени их жизни. Во-вторых, в хрусталиках есть реакции, которые компенсируют их старение. Одни из этих реакций связаны с делением клеток и приводят к сохранению кривизны оптических поверхностей хрусталика в результате внедрения вновь образованных при делении клеток в эпителии в хрусталик. Другие реакции не приводят к делению клеток, но предназначены для сохранения подвижности десатуразы и вязкости в матриксе мембран в результате периодического

«включения» активности у них. Во всех этих реакциях, которые противодействуют старению, предположительно участвуют и разные типы десатураз, которые отвечают за ход одной и той же реакции – превращение липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, но конечные результаты их различны. В делящихся клетках концентрация липидов с предельными ЖК хотя и уменьшается, но незначительно, что предполагает выполнение условия: , даже с учетом того, что при делении клеток концентрация липидов с ненасыщенными ЖК увеличивается примерно в 2 раза [94]. Это в полной мере подтверждает описанный выше механизм деления клеток. В неделящихся клетках в итоге образуются катаракты, в которых содержание липидов с ненасыщенными ЖК находится в пределах от 30 до 70% (определяли после удаления их из глаз), нельзя считать такое содержание малым [18]. Без изложенных выше периодических «вспышек» активности у десатуразы не могло бы быть накопления липидов с ненасыщенными ЖК в мембранах в столь большом количестве. Старение хрусталиков происходит непрерывно, о чем, в частности, свидетельствует то, что твердость хрусталиков, накопление нерастворимых белков и малоновых диальдегидов практически прямо пропорционально содержанию в них липидов с ненасыщенными ЖК [18]. Синхронное накопление в хрусталиках липидов с ненасыщенными ЖК и соединений с полярными группами, в том числе и малоновых диальдегидов, вполне закономерно в результате окисления белков и липидов по цепному механизму с вырожденным разветвлением [70-72]. Последнее касается всех клеток хрусталика, поскольку только реакция образования липидов с ненасыщенными ЖК может приводить к восстановлению вязкости в матриксе мембран.

Остается вопрос: если катаракта связана непосредственно с исчезновением липидов с предельными ЖК, то почему в них содержание липидов с ненасыщенными ЖК меньше 100%? Возможны две причины. Если корковая катаракта возникает раньше ядерной, то необходимость в замене хрусталика возникает до созревания последней, то есть до израсходования липидов с предельными ЖК. Максимальное накопление липидов с ненасыщенными ЖК следует ожидать в случае ядерной катаракты. Естественно, что возникновение корковой катаракты объясняет то, что в этих хрусталиках содержание липидов с ненасыщенными ЖК может быть значительно меньше 100%. Вторая причина также очевидна. Закономерно, что процессы окисления белков и липидов приводят к непрерывному увеличению твердости хрусталиков и, как следствие, уменьшению коэффициентов диффузии (подвижностей) реагентов. Изменение коэффициентов диффузии в средах можно связать с уменьшением доли свободного объема [61,73], что допускает уравнение:

$$D = e^{\frac{B}{f}}; \quad f = \frac{V_f}{V}; \quad (11),$$

где f – доля свободного объема, равная отношению свободного объема V_f к общему объему V ; B – постоянная, зависящая от структуры и молекулярных размеров реагентов, а не среды.

Увеличение твердости этих сред, согласно (11), связано с постоянным уменьшением размеров элементарных частиц свободного объема (l_f) как в цитоплазме клеток, так и мембране. Можно предположить, что ограничение на активацию десатураз возникает тогда, когда размеры частиц свободного объема l_f в матриксе мембран даже при добавлении в них обозначенной порции липидов с ненасыщенными ЖК становятся меньше l_0 , равного некоторому критическому значению. С достижением этого условия исключается переход (2) $\rightarrow$ (1), что приводит к потере компенсации подвижности реагентов в матриксе в результате образования липидов с ненасыщенными ЖК. При $l_f < l_0$ с большей скоростью происходит старение хрусталиков, чем реакция превращения одних липидов в другие. Вероятно, что и в этом случае накопление липидов с ненасыщенными ЖК будет меньше 100%.

Происходит ли возрождение активностей у разных десатураз в других клетках, кроме хрусталиков? К сожалению, информации для ответа на этот вопрос нет. Однозначно, что причиной старения матрикса мембран является их окисление. В большей степени окисление должно происходить в гидрофобных средах, в которых образуются свободные радикалы и хорошо растворяется молекулярный кислород. В водных средах более вероятно, что реакции идут по ионным механизмам, в которых растворимость молекулярного кислорода значительно ниже, чем в гидрофобных средах. Можно сказать, что удаление воды из хрусталиков приводит к уменьшению барьера для окисления матрикса. Другим барьером, препятствующим окислению матрикса, является то, что основное состояние молекулярного кислорода – триплет. Поскольку все основные реагенты кроме молекулярного кислорода находятся в синглетном состоянии, то из-за отличия их мультиплетностей ход реакций молекулярного кислорода с матриксом мембран следовало бы исключить. Однако, несмотря на этот запрет, окислению подвергаются практически все органические соединения. Это можно объяснить тем, что действие радиации приводит к образованию свободных радикалов – снятию запрета на ход реакций молекулярного кислорода с матриксом. Конечно, от радиации избавиться нельзя. Снятие запрета на ход реакций молекулярного кислорода с органическими соединениями приводит к появлению хромофоров, способных поглощать свет с длинами волн даже в видимом диапазоне. Появление хромофоров приводит к тому, что действия не только радиации, но и света, преимущественно с длинами волн короче ~ 340 нм, способствуют образованию свободных радикалов в таких средах [41]. Хрусталики тем и отличаются от всех других тканей, что они постоянно находятся в потоке света. Без наличия указанных выше периодических изменений активностей у десатураз время жизни живых систем в зрячем состоянии резко бы сократилось. Необходимость в существовании таких механизмов в других тканях проблематична, поскольку действие света и удаление воды из них ограничено. Окисление кислородом матрикса мембран в живых системах исключить нельзя, поскольку в результате их освобождается энергия, необходимая для жизнедеятельности. Для предотвращения нецелевого окисления органических веществ, конечно, есть своего рода «перехватчики» кислорода, например, гемоглобин, содержащий протопорфирин с атомом двухвалентного железа, и тем самым осуществляющий окисление преимущественно избранных соединений. Однако, и в этом

отношении хрусталики отличны от всех других тканей, поскольку такие соединения как гемоглобин находятся в крови, а к ним кровеносные сосуды не подходят. Поскольку исключить непосредственный контакт хрусталиков с молекулярным кислородом нельзя, то действие света на них может приводить только к увеличению скорости их старения. Можно защитить от действия света кожу человека, в частности, пигментацией, но не хрусталиков. Есть смысл только в использовании света малой интенсивности и предотвращения проникновения в мембраны клеток хрусталика соединений (ядов), которые ингибировали бы десатуразы и другие ферменты, участвующие в активном транспорте ионов. По этим причинам надобность в периодической активации десатураз, как в хрусталиках, в неделящихся клетках других тканей можно считать неактуальной.

Литература

1. Абелевич А.И., Овчинников Е.А., Треушников В.М., Треушников В.В., Сорокина О.В. Эндопротез для лечения параколомических грыж. RU патент 2503430. 2012.
2. Аверьянов М.Ю., Гаар Е.В., Горохов В.Н. Сравнительный анализ применения ненатяжных и традиционных способов герниопластики при грыжах живота различной локализации. *Современные технологии в медицине* 2011; (3): 39-43.
3. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки в 3-х томах. Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1994. 540 с.
4. Болдырев А.А., Кяйвяряйнен Е.И., Илюха В.А. Биомембранология: Учебное пособие. Петрозаводск: Кар НЦ РАН, 2006. 226 с.
5. Быков В.П., Кваша О.И., Нероев В.В., Белёвцева Т.А. Хирургическое лечение глаукомы путем микродренирования. Обзор литературы. *Русский медицинский журнал* 2009; (3): 113-116.
6. Веселовская З.Ф. Катаракта. Киев: Книга плюс, 2002. 208 с.
7. Влах Е.Г., Коржиков Т.Б., Тенникова Т.Б. Твердофазные системы биологического распознавания на основе макропористых полимерных монолитов. *Известия Академии наук. Серия химическая* 2012; (5): 1-26.
8. Волькенштейн М.В. Биофизика. М. Наука, 1981. 575 с.
9. Геннис Р. Биомембраны, молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1997. 624 с.
10. Гущина М.Б., Треушников В.В. Имплантат орбитальный. RU патент 2504348. 2011.
11. Гущина М.Б., Треушников В.В., Сорокина О.В. Склероплантат для реконструктивной склеропластики при патологических состояниях склеры. RU патент 2460497. 2010.
12. Деев А.И., Асейчев А.В., Владимиров Ю.А. Свободнорадикальные аспекты катарактогенеза. *Вестник Российской академии медицинских наук* 1999; (2): 22-26.
13. Иошин И.Э. Внутрикапсульное кольцо в хирургии катаракты при подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии* 2012; 128 (2): 45-49.
14. Кол К.С. Нервный импульс (теория и эксперимент). В книге: Теоретическая и математическая биология. М.: Мир, 1968. С. 153-193.

15. Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. Минск: Наука и техника; 1987. 240 с.
16. Коржиков В.А., Влах Е.Г., Тенникова Т.Б. Полимеры в ортопедической хирургии и тканевой инженерии: от конструкционных материалов к "умной" биофункционализации поверхности. *Высокомолек. Соед.* 2012; 54 (8): 1203-1221.
17. Корсакова Н.В. Возрастная катаракта: современные аспекты патогенеза. Чебоксары: ГУП "Чувашия", 2010. 88 с.
18. Кудрявцева Ю.В., Чупров А.Д., Треушников В.М. и др. Влияние липидов хрусталика на его физические характеристики. *Современные технологии в медицине* 2009; (1): 16-20.
19. Кузнецов С.Л., Узунян Д.Г., Захидов А.Б., Новиков С.В., Селифанов Ю.В. ИОЛ с "торсионной" гаптикой. *Офтальмохирургия* 2010; (2): 24-29.
20. Лось Д.А. Структура, регуляция экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот. *Успехи биологической химии* 2001; 41: 163-198.
21. Мальцев Э.В., Вит В.В., Черняева С.Н. и др. Неспецифические эффекты воздействия света на орган зрения. *Офтальмологический журнал* 1999; (2): 88-93.
22. Мальцев Э.В., Павлюченко К.П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса: Астропринт, 2002. 448 с.
23. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии* 2014; 130 (6): 80-88.
24. Малюгин Б.Э., Тахтаев Ю.В., Морозова Т.А., Поздеева Н.А. Результаты мультицентровых исследований имплантации мультифокальной градиентной ИОЛ третьего поколения (Градиол-3). *Офтальмохирургия* 2012; (2): 36-41.
25. Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. Теория возбудимых сред. М.: Наука, 1981. 276 с.
26. Межиковский С.М., Иржак В.И. Химическая физика отверждения олигомеров. М.: Наука, 2008: 270 с.
27. Мембраны: ионные каналы. Сб. статей под ред. Ю.А. Чизмаджева. М.: Мир, 1981; 320 с.
28. Молодняков С.П., Треушников В.В., Треушников В.М., Горшков О.Н. и другие. Полимерные волноводы на основе фотополимеризующихся метакрилатных композиций. *Журнал прикладной химии* 2014; 87 (3): 367-371.
29. Мухина И.В., Цыбусов С.Н., Ведунова М.В., Трифонова А.С., Треушников В.М., Колмогоров Ю.Н., Треушников В.В., Сорокина О.В. Матрица для клеточной трансплатологии. RU патент 2521194. 2014.
30. Нобел П. Физиология растительной клетки (физико-химический подход). М.: Мир, 1973. 288 с.
31. Олейник А.В., Зеленцова Н.В., Треушников В.М., Семчиков Ю.Д. О влиянии подвижности нитренов на выход радикальных центров, образующихся при облучении ароматических азидов в полимерных слоях. *Высокомолек. Соед. А.* 1984; 26(4): 769-774.
32. Павлов Г., Снигирева И., Снигирев А., Сагдуллин Т., Schmidt M. Исследование свойств полимерных рентгеновских линз. *Письма в ЖТФ* 2012; 38(5): 104-110.
33. Паршиков В.В., Медведев А.П., Самсонов А.А., Романов Р.В. и другие. Ненатяжная пластика в хирургии грыж брюшной стенки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2010; 169(5): 74-79.

34. Паштаев В.Н., Пивоваров Н.Н., Паштаев А.Н., Суркова Е.Н., Треушников В.М., Старостина О.В. Эластичная интраокулярная линза. RU патент 2504348. 2011.
35. Паштаев Н.П., Батьков Е.Н. Результаты имплантации новой модели заднекамерной эластичной ИОЛ при недостаточной капсульной поддержке. *Офтальмохирургия* 2009; (5): 34-39.
36. Паштаев Н.П., Пивоваров Н.Н., Треушников В.М. и др. Новая модель диафрагмирующей ИОЛ. В кн. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии*. М.: 2011. С.196-200.
37. Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Старостина О.В., Морозова В.Н., Иридохрусталиковая диафрагма и способ ее изготовления. RU патент 2526245. 2013.
38. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Искусственная иридо-хрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Чебоксары: 2012. 160 с.
39. Пятюгин С.С. Электрогенез клеток высшего растения при адаптации к охлаждению. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.биол.н. Пущино, 2001. 42 с.
40. Пятюгин С.С., Треушников В.М., Опритов В.А., Крауз В.О. Феномен отрицательной температурной зависимости адаптивной реополяризации клеток высшего растения при охлаждении. *Физиология растений* 1996; 43(1): 80-86.
41. Рэнби Б., Рабек Я. Фотодеструкция, фотоокисление, фотостабилизация полимеров. М.: Мир, 1978. 675 с.
42. Семенов Н.Н. Цепные реакции. М.: Наука, 1986. 535 с.
43. Соколов В.И., Ахманов А.С., Игумнов С.М., Молчанова С.И., Савельев А.Г. и другие. Разработка элементной базы высокоскоростных интегрально-оптических устройств на основе новых полимерных материалов. *Вестник РФФИ* 2014; 3(83): 78-86.
44. Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я., Фраерман А.П., Балмасов А.А. Пластика дефектов свода черепа и твердой мозговой оболочки новым полимерным материалом Реперен. *Современные технологии в медицине* 2010; (2): 6-11.
45. Треушников В.М. Одностадийные фотохимические процессы. Сб. науч. тр. "Современные полимерные материалы в медицине и медицинской технике". Санкт-Петербург, 2005. С.73-78.
46. Треушников В.М. Основные принципы создания биосовместимых имплантатов. *Нижегородские ведомости медицины* 2007; 6: 46-55.
47. Треушников В.М., Бабинков А.Г., Есин С.А., Репина И.А., Зуева Т.А., Калашников Б.П. О причинах нестабильности кинетических характеристик слоев некоторых фотополимеризующихся композиций. *Журн. научной и прикладн. фотографии и кинематографии* 1991; 35(1): 51-56.
48. Треушников В.М., Викторова Е.А. Основы создания биосовместимых и биостойких полимерных имплантатов. *Современные технологии в медицине* 2015; 7(3): 149-171.
49. Треушников В.М., Викторова Е.А. Способ изготовления эластичных искусственных хрусталиков глаза. RU патент 2234417. 2004.
50. Треушников В.М., Есин С.А., Зуева Т.А., Семчиков Ю.Д., Князева Т.Е., Янин А.М., Семенова О.М. Кинетические особенности радикальной полимеризации в тонких слоях фотополимеризующихся композиций. *Высокомолек. соед. Серия А*. 1995; 37(12): 1973-1980.
51. Треушников В.М., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. Кинетические закономерности протекания фотохимических реакций в слоях фоторезистов и их светочувствительность. *Журн. научной и прикладной фотографии и кинематографии* 1988; 33(2): 146-157.

52. Треушников В.М., Пятыхин С.С., Опритов В.А. Интерпретация "критических" явлений в работе мембранно-связанных ферментативных систем на основе модели континуальной диффузии. *Биологические мембраны* 1991; 8(10): 1093-1098.
53. Треушников В.М., Пятыхин С.С., Опритов В.А., Орлова О.В. Феномен отрицательной температурной зависимости ферментативных реакций и его функциональная роль. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология* 2001; 1(2): 198-207.
54. Треушников В.М., Треушников В.В., Павлов Г.А. Способ изготовления рентгеновской фокусирующей линзы из жидкой фотополимеризующейся композиции. RU патент 2470271 С2. 2012.
55. Треушников В.М., Фролова Н.В. Об образовании квазиустойчивых пар радикалов, обменивающихся молекулой кислорода, в слоях полимера. *Высокомолек. Соед. А.* 1983; 25(7): 1400-1405.
56. Треушников В.М., Фролова Н.В., Гусарская Н.Л., Олейник А.В. О фотоокислении 2,6-ди-(4-азидобензаль) циклогексана в слоях полистирола. *Высокомолек. Соед. А.* 1982; 24(8): 1623-1629.
57. Успенский И.В., Треушников В.В., Сорокина О.В., Тихомиров С.Е., Фраерман А.П., Кравец Л.Я. Имплантат для пластики дефектов твердой мозговой оболочки. RU патент 2436596. 2009.
58. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Треушников В.М. Эластичный искусственный хрусталик и способ его изготовления. RU патент 2074673. 1995.
59. Федоров С.Н., Линник Л.Ф., Треушников В.М., Викторова Е.А., Караваев А.А. Эластичный искусственный хрусталик глаза. RU патент 2129880. 1999.
60. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир, 1967. Т.1; 498 с.
61. Френкель Я.И. Кинетическая теория жидкостей. М.: Наука, 1975. 592 с.
62. Ходак В.А., Петров В.В., Дворников А.В., Миронов А.А., Бабуринов А.В., Паршиков В.В., Цыбусов С.Н. Возможности и преимущества бесшовной пластики брюшной стенки с применением различных синтетических эндопротезов. *Современные технологии в медицине* 2012; 2: 31-36.
63. Ходжкин А. Нервный импульс. М.: Мир, 1965.
64. Хомутинникова Н.Е., Дурново Е.А., Треушников В.М., Треушников В.В., Сорокина О.В. Имплантат для пластики посттравматических дефектов и деформаций дна и стенок глазницы. RU патент 2503430. 2012.
65. Цыбусов С.Н., Дурново Е.М., Хомутинникова Н.Е., Треушников В.М., Викторова Е.А., Треушников В.В., Сорокина О.В. Матрица для регенерации мягких тканей. RU патент 2526245. 2013.
66. Чесноков С.А. Полимеризация мономеров (мет)акрилового ряда под действием видимого света, инициируемая о-хинонами. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.хим.н. Н. Новгород, 2014. 44 с.
67. Чесноков С.А., Треушников В.М., Чечет Ю.В., Черкасов В.К., Мамышева О.Н. Основные условия и экспериментальная реализация незатухающей фронтальной фотополимеризации в жидких фотополимеризующихся композициях. *Высокомолек. Соед. серия А* 2008; 50(3): 456-466.
68. Чесноков С.А., Черкасов В.К., Абакумов Г.А., Мамышева О.Н. и другие. Фотоиницирование полимеризации метакрилатов системой о-бензохинон-амин. *Высокомолек. Соед. Сер. Б* 2014; 56(1): 13-22.
69. Чупров А.Д., Кудрявцев В.А., Кудрявцева Ю.В. Характеристика неинвазивного метода определения механической твердости хрусталика. *Вестник офтальмологии* 2006; (3): 23-25.
70. Шляпинтох В.Я. Фотохимические превращения и стабилизация полимеров. М.: Химия, 1979; 344 с.

71. Эмануэль Н.М. Некоторые проблемы химической физики старения и стабилизации полимеров. *Успехи химии* 1980; 48(12): 2113-2163.
72. Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л. Химическая физика молекулярного разрушения и стабилизации полимеров. М.: Химия, 1988; 368 с.
73. Ямпольский Ю.П. Методы изучения свободного объема в полимерах. *Успехи химии* 2007; 76(1): 66-87.
74. Borchman D., Lamba O.P., Yappert M.C. Structural characterization of lipid membranes from clear and cataractous human lenses. *Exp Eye Res* 1993; 57(2): 199-208.
75. Brown M.S., Goldstein J.S. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997; 89: 331-340.
76. Brownsey R.V., Boone A.N., Elliott J.E., Kulpa J.E., Lee W.M. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34: 223-227.
77. Buckhurst P.J., Naroo S.A., Shan S. Advanced intraocular lens designs. *European Ophthalmic Review* 2010; 4(1): 82-87.
78. Cenedella R.J., Fleschner C.R. Selective association of crystallins with lens "native" membrane during dynamic cataractogenesis. *Curr Eye Res* 1992; 11(8): 801-815.
79. Deyer A.I., Sitartchuk I.A., Aseychev A.V. et al. *Phys Chem Med* 1996; 3(2): 38-42.
80. Domrachev G.A., Semenov V.V., Klapshina L.G., Baten'kin M.A., Arapova A.V. et al. The light-emitting and optical properties of high-optical-quality organic glasses doped with europium tris(benzoyltrifluoroacetone). *Nanotechnologies in Russia* 2009; 4(3-4): 225-236.
81. Feng J., Smith D.L., Smith J.B. Human lens betacrystallin solubility. *J Biol Chem* 2000; 275(16): 11585-11590.
82. Finck B.N., Gropler M.C., Chen Z., Leone T.C., Croce M.A., Harris T.E., Lawrence J.C., Kelly D.P. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway. *Cell Metab.* 2006; (4): 199-210.
83. Garanin R.V., Pavlov G.A., Suslov N.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Zhidkov N.V. X-ray imaging of laser produced plasmas by a compound 3D x-ray lens. *JINST* 2015; 10: P04011. doi: 10.1088/1748-0221/10/04/P04011
84. Ghoreishi M., Agherian R., Peyman A.R., Feshareki H., Mohammadinia M. Flexible toric iris claw phakic intraocular lens implantation for myopia and astigmatism. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(2): 174-180.
85. Grigoryev I.S., Klapshina L.G., Lermontova S.A., Semenov V.V., Treushnikov V.M. et al. Efficient luminescent solar concentrators based on defectless organic glasses containing novel ytterbium cyanoporphyrine complex. *Nanotechnologies in Russia* 2012; 7(9-10): 492-498.
86. Han J., Li E., Chen L., Zhang Y., Wei F., Liu J., Deng H., Wang Y. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP 1. *Nature* 2015. 524. 243-246.
87. Isakov I., Egorova E., Koronkevich V., Lenkova G., Korolkov V., Treushnikov V. Novel diffractive-refractive bifocal IOL: optical properties and earliest clinical results. In: XXIV Congress of the ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons). London; 2006; 217.
88. Klapshina L.G., Douglas W.E., Grigoryev I.S., Korytin A.I., Lavrentiev S.A. et al. Novel metal-template assembled highly-functionalized cyanoporphyrine ytterbium and vanadium complexes for potential and optoelectronic applications. *J Mater Chem* 2009; 19(22): 3668-3676.
89. Maier T., Leibundgut M., Ban N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase. *Science* 2008. 321. 1315-1322.

90. Peck B., Schug Z.T., Zhang Q. et al. Inhibition of fatty acid desaturation is detrimental to cancer cell survival in metabolically compromised environments. *Cancer and Metabolism* 2016; 4:6. doi: 10.1186/s40170-016-0146-8.
91. Peterson T.R. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* 2011; 146: 408-420.
92. Porstmann T., Santos C.R., Griffiths B., Cully M., Wu M., Leevers S., Griffiths J.R., Chung Y.L., Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab.* 2008; (8): 224-236.
93. Semenov V.V., Zolotareva N.V., Lopatin M.A., Faerman V.I., Domrachev G.A. et al. Spectral and optical properties of high-optical-quality organic glasses under prolonged ultraviolet irradiation. *Polymer Science Series A* 2010; 52(6): 599-609.
94. Shimano H., Yahagi N., Amemiya-Kudo M., Hasty A.H., Osuga J., Tamura Y., Shionoiri F., Iizuka Y., Ohashi K., Harada K., Gotoda T., Ishibashi S., Yamada N. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(50): 35832-35839. doi: 10.1074/jbc.274.50.35832.
95. Treushnikov V.M., Molodnyakov S.P., Semenov V.V. Basic Techniques of Increasing Resolution of Photopolymerizable Compositions. *Russian Microelectronics* 2018; 47(1): 50-64.
96. Treushnikov V.M., Chesnokov S.A. Single-stage processes of polymer products photochemical synthesis with optical accuracy. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2008; 196: 201-209.
97. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Application of the continual diffusion model for analysis of the principles of enzymatic reaction rate regulation under membrane conditions. *Membr. and Cell Biol.* 1995; 8: 435-446.
98. Walker A.K., Jacobs R.L., Watts J.L., Rottiers v., Jiang K., Finnegan D.M., Shioda T., Hansen M., Yang F. A conserved SREBP-1/Phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell* 2011; 147: 840-852.
99. Wise D.R., Ward P.S., Shay J.E., Cross J.R., Gruber J.J. et al. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylations of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 19611-19616.
100. Yamamoto K., Shinosaki K., Hori S., Kobayashi M. Apoptosis in lens epithelial cell obtained during cataract surgery. Congr. Europ. Soc. Ophthal. XIII-th: Abstract book. Istanbul, 2001. P.224.
101. Zaidi N., Swinnen J.V., Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res.* 2012. 72. 3709-3714.
102. Zigman S., Paxhia T., Marinetti G., Girisch S. Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 1984; Jul; 3(7): 887-896.

Processes in Crystalline Lens and Mechanisms of Their Functioning, Preventing Cataract Progression

Miroshnichenko I. V.¹

Professor, Principal

Treushnikov V. M.²

General Director

Chuprov A. D.³

Doctor of Medicine, Professor, Director

1 – Federal State Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

2 – JSC Reper-NN

3 – S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg branch

Corresponding Author: Chuprov Alexander Dmitrievich; **e-mail:** nauka@ofmntk.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

The permeability of cell membranes in the crystalline lens, as with all other cells, with respect to polar molecules and ions is determined by their sorption coefficients in the membrane matrix, assuming that the viscosity remains constant under all conditions that do not lead to cell death. Unfortunately, there are external factors leading to aging of the matrix and to the viscosity increase. The resistance to the viscosity increase in the matrix is associated only with the reaction of the formation of lipids with unsaturated fatty acids (FA) catalyzed by desaturases. The presence of desaturases in the cell membranes together with coenzymes leads to the formation of continuous cycles that prevent aging of the matrix. Two types of desaturases are possible and, accordingly, there are two types of cycles that lead to cell division, while others do not. All the cycles are aimed at maintaining the mobility of the agents and viscosity in the matrix. In nonproliferating cells, the mobility of desaturase remains constant as long as the membranes have lipids with saturated FA. In these cells, lipids with unsaturated fatty acids up to 30-70% accumulate in the membranes, which inevitably ends with the formation of cataract. In cycles associated with the division of crystalline lens cells, not only the recovery of agent mobility and viscosity in the matrix is observed, but also the content of lipids with saturated fatty acids in the membranes, allowing for unending cell division. Naturally, the process keeps the living systems young, but if it does not stop, it can be the cause of formation and growth of cancer tumors. There is a need to regulate this process, one of the mechanisms of which is determined by a change in water balance in the lens, associated with selectiveness of membrane permeability and the presence of water flows, depending on the chemical potential in them in relation to the external environment.

Keywords: crystalline lens, matrix, desaturase, fatty acids, cataract

References

1. Abelevich A.I., Ovchinnikov E.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Endoprotez dlya lecheniya parakolostomicheskikh gryzh. [Endoprosthesis for the treatment of paracolostomy hernias]. RU Patent 2503430. 2012. (In Russ.)
2. Aver'yanov M.Yu., Gaar E.V., Gorokhov V.N. Sravnitel'nyy analiz primeneniya nenatyazhnykh i traditsionnykh sposobov gernioplastiki pri gryzhakh zhivota razlichnoy lokalizatsii. [Comparative analysis of the use of non-tensioned and traditional methods of hernioplasty for abdominal hernias of various localization]. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2011; 3: 39-43. (In Russ.)

3. Alberts B., Bray D., Lewis J., Reff M., Roberts K., Watson J. Molekulyarnaya biologiya kletki [Molecular cell biology in 3 volumes]. Translated from English. Vol..2. Moscow: Mir: 1994. 540 p. (In Russ.)
4. Boldyrev A.A., Kyayvyaryaynen E.I., Ilyukha V.A. Biomembranologiya: Uchebnoe posobie. [Biomembranology: Textbook]. Petrozavodsk: Kar NC RAN; 2006. 226 p. (In Russ.)
5. Bykov V.P., Kvasha O.I., Neroev V.V., Belevtseva T.A. Khirurgicheskoe lechenie glaukomy putem mikrodrenirovaniya. Obzor literatury. [Surgical treatment of glaucoma by microdrainage. Literature review]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]* 2009; 3: 113-116. (In Russ.)
6. Veselovskaya Z.F. Katarakta. [Cataract]. Kiev: Kniga plus, 2002. 208 p. (In Russ.)
7. Vlach E.G., Korzhikov T.B., Tennikova T.B. Tverdogaznye sistemy biologicheskogo raspoznavaniya na osnove makroporistykh polimernykh monolitov. [Solid Phase Biological Recognition Systems Based on Macroporous Polymer Monoliths]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya [Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series]* 2012; 5: 1-26. (In Russ.)
8. Vol'kenshtejn M.V. Biofizika. [Biophysics]. Moscow. Nauka; 1981. 575 p. (In Russ.)
9. Gennis R. Biomembrany, molekul'naya struktura i funktsii. [Biomembranes, molecular structure and functions]. Moscow: Mir; 1997. 624 p. (In Russ.)
10. Gushhina M.B., Treushnikov V.V. Implantat orbital'nyj. [Orbital implant] RU Patent 2504348. 2011. (In Russ.)
11. Gushhina M.B., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Skleroplastat dlja rekonstruktivnoj skleroplastiki pri patalogicheskikh sostojaniyakh sklery. [Scleroplast for reconstructive scleroplasty in pathological conditions of the sclera]. RU Patent 2460497. 2010. (In Russ.)
12. Deev A.I., Asejchev A.V., Vladimirov Ju.A. Svobodnoradikal'nye aspekty kataraktogeneza. [Free radical aspects of cataractogenesis]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]* 1999; 2: 22-26. (In Russ.)
13. Ioshin I.Ie. Vnutrikapsul'noe kol'co v hirurgii katarakty pri podvyvihe hrustalika. [Intracapsular ring in cataract surgery with subluxation of the lens.] *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2012; 128(2): 45-49. (In Russ.)
14. Kol K.S. Nervnyj impul's (teorija i jeksperiment). V knige: Teoreticheskaja i matematicheskaja biologija. [Nervous impulse (theory and experiment). In: Theoretical and mathematical biology]. Moscow: Mir, 1968. pp. 153-193. (In Russ.)
15. Konev S.V. Strukturnaja labil'nost' biologicheskikh membran i reguljatornye processy. [Structural lability of biological membranes and regulatory processes]. Minsk: Nauka i tehnika, 1987. 240 p. (In Russ.)
16. Korzhikov V.A., Vlach E.G., Tennikova T.B. Polimery v ortopedicheskoy hirurgii i tkanevoj inzhenerii: ot konstrukcionnykh materialov k "umnoj" biofunkcionalizacii poverhnosti. [Polymers in orthopedic surgery and tissue engineering: from structural materials to "smart" biofunctionalization of the surface]. *Vysokomolekuljarnye soedinenija [High molecular compounds]* 2012; 54(8): 1203-1221. (In Russ.)
17. Korsakova N.V. Vozrastnaja katarakta: sovremennye aspekty patogeneza. [Age-related cataract: modern aspects of pathogenesis]. Cheboksary: GUP "Chuvashija", 2010. (In Russ.)
18. Kudrjavceva Ju.V., Chuprov A.D., Treushnikov V.M. i dr. Vlijanie lipidov hrustalika na ego fizicheskie harakteristiki. [The influence of lens lipids on its physical characteristics]. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2009; 1: 16-20. (In Russ.)
19. Kuznecov S.L., Uzunjan D.G., Zahidov A.B., Novikov S.V., Selifanov Ju.V. IOL s "torsionnoj" gaptikoj. [IOL with torsion haptics]. *Oftal'mohirurgija [Ophthalmosurgery]* 2009; 5: 34-39. (In Russ.)

20. Los' D.A. Struktura, reguljacija jekspressii i funkcionirovanie desaturaz zhirnyh kislot. Uspehi biologicheskoy himii [Structure, regulation of expression and functioning of fatty acid desaturases]. *Uspehi biologicheskoy himii [Advances in biological chemistry]* 2001; 41: 163-198. (In Russ.)
21. Mal'cev Je.V., Vit V.V., Chernjaeva S.N. et al. Nespecificheskie efekty vozdeystviya sveta na organ zreniya. [Nonspecific effects of light on the organ of vision]. *Oftal'mologicheskij zhurnal [Ophthalmological journal]* 1999; 2: 88-93. (In Russ.)
22. Mal'cev Je.V., Pavljuchenko K.P. Biologicheskie osobennosti i zabolevaniya hrustalika. [Biological features and lens disease]. Odessa: Astroprint, 2002. 448 p. (In Russ.)
23. Malyugin B.E. Khirurgiya katarakty i intraokulyarnaya korrektsiya na sovremennom etape razvitiya oftal'mokhirurgii. [Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmosurgery]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2014; 130(6): 80-88. (In Russ.)
24. Malyugin B.E., Takhtaev Yu.V. Morozova T.A., Pozdeeva N.A. Rezul'taty mul'titsentrovyykh issledovaniy implantatsii mul'tifokal'noy gradientnoy IOL tret'ego pokoleniya (Gradiol-3) [The results of a multicenter study of implantation of a third-generation multifocal gradient IOL (Gradiol-3)]. *Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]* 2012; 2: 36. (In Russ.)
25. Markin V.S., Pastushenko V.F., Chizmadzhev Yu.A. Teoriya vzbudimyykh sred. [Theory of excitable media]. Moscow: Nauka, 1981. 276 p. (In Russ.)
26. Mezhevikskiy S.M., Irzhak V.I. Khimicheskaya fizika otverzhdeniya oligomerov. [Chemical physics of oligomers curing]. Moscow: Nauka, 2008. 270 p. (In Russ.)
27. Membrany: ionnye kanaly. Sb. statey pod red. Yu.A. Chizmadzheva. [Membranes: ion channels. Proceedings edited by Yu.A. Chizmadzhev]. M.: Mir, 1981. 320 p. (In Russ.)
28. Molodnyakov S.P., Treushnikov V.V., Treushnikov V.M., Gorshkov O.N. et al. Polimernye volnovody na osnove fotopolimerizuyushchikhsya metakrilatnykh kompozitsiy. [Polymer waveguides based on photopolymerizable methacrylate compositions.] *Zhurnal prikladnoy khimii [Journal of Applied Chemistry]* 2014; 87(3): 367-371. (In Russ.)
29. Mukhina I.V., Tsybusov S.N., Vedunova M.V., Trifonova A.S., Treushnikov V.M., Kolmogorov Yu.N., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Matritsa dlya kletочноy transplatologii. [Matrix for cellular transplatology]. RU Patent 2521194. 2014. (In Russ.)
30. Nobel P. Fiziologiya rastitel'noy kletki (fiziko-khimicheskij podkhod). [Plant cell physiology (physico-chemical approach)]. Moscow: Mir, 1973. 288 p. (In Russ.)
31. Oleynik A.V., Zelentsova N.V., Treushnikov V.M., Semchikov Yu.D. O vliyaniy podvizhnosti nitrenov na vykhod radikal'nykh tsentrov, obrazuyushchikhsya pri obluchenii aromaticheskikh azidov v polimernykh sloyakh. [On the effect of nitren mobility on the yield of radical centers formed upon the irradiation of aromatic azides in polymer layers] *Vysokomolekuljarnye soedineniya A [High molecular compounds A]*. 1984; 26(4): 769-774. (In Russ.)
32. Pavlov G., Snigireva I., Snigirev A., Sagdullin T., Schmidt M. Issledovanie svoystv polimernykh rengenovskikh linz. [The study of the properties of polymer x-ray lenses]. *Pis'ma v zhurnal tekhnicheskoy fiziki [Letters to the Journal of Technical Physics]* 2012; 38(5): 104-110. (In Russ.)
33. Parshikov V.V., Medvedev A.P., Samsonov A.A., Romanov R.V. et al. Nenatyazhnaya plastika v khirurgii gryzh bryushnoy stenki. [Non-tension plastic surgery for abdominal wall hernias] *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [I.I. Grekov Bulletin of Surgery]*. 2010; 169(5): 74-79. (In Russ.)
34. Pashtaev V.N., Pivovarov N.N., Pashtaev A.N., Surkova E.N., Treushnikov V.M., Starostina O.V. Elastichnaya intraokulyarnaya linza. [Elastic intraocular lens]. RU Patent 2504348. 2011. (In Russ.)

35. Pashtaev N.P., Bat'kov E.N. Rezul'taty implantatsii novoy modeli zadnekamernoy elastichnoy IOL pri nedostatochnoy kapsul'noy podderzhke. [Results of implantation of a new model of posterior chamber elastic IOL with insufficient capsular fixation]. *Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]* 2009; 5: 34-39. (In Russ.)
36. Pashtaev N.P., Pivovarov N.N., Treushnikov V.M. et al. Novaya model' diafragmiruyushchey IOL. V kn. Sovremennyye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii [The new model of the diaphragm IOL. In: Modern technologies of cataract and refractive surgery] Moscow: 2011. pp.196-200. (In Russ.)
37. Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A., Starostina O.V., Morozova V.N. Iridokhrustalikovaya diafragma i sposob ee izgotovleniya. [Iris lens crystalline diaphragm and method of its manufacture]. RU Patent 2526245. 2013. (In Russ.)
38. Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P. Iskusstvennaya irido-khrustalikovaya diafragma v khirurgicheskom lechenii aniridii. [Artificial irido-lens diaphragm in the surgical treatment of aniridia]. Cheboksary, 2012. 160 p. (In Russ.)
39. Pyatygin S.S. Elektrogenез kletok vysshego rasteniya pri adaptatsii k okhlazhdeniyu. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni d.biol.n. [Electrogenesis of higher plant cells when adapting to cooling. Author's abstract, Doctor of Biology Thesis]. Pushchino, 2001. 42 p. (In Russ.)
40. Pyatygin S.S., Treushnikov V.M., Opritov V.A., Krauz V.O. Fenomen otritsatel'noy temperaturnoy zavisimosti adaptivnoy reopolarizatsii kletok vysshego rasteniya pri okhlazhdenii. [The phenomenon of negative temperature dependence of adaptive re-polarization of cells of a higher plant during cooling]. *Fiziologiya rasteniy [Plant physiology]* 1996; 43(1): 80-86. (in Russ.)
41. Renbi B., Rabek Ya. Fotodestruktsiya, fotookislenie, fotostabilizatsiya polimerov [Photodestruction, photo-oxidation, photo-stabilization of polymers]. Moscow: Mir, 1978. 675 p. (In Russ.)
42. Semenov N.N. Tsepnye reaktsii [Chain reactions]. Moscow: Nauka, 1986. (In Russ.)
43. Sokolov V.I., Akhmanov A.S., Igumnov S.M., Molchanova S.I., Savel'ev A.G. et al. Razrabotka elementnoy bazy vysokoskorostnykh integral'no-opticheskikh ustroystv na osnove novykh polimernykh materialov. [Development of the element base of high-speed integrated optical devices based on new polymeric materials.]. *Vestnik RFFI [Bulletin of Russian fond of fundamental investigations]* 2014; 3(83): 78-86. (In Russ.)
44. Tikhomirov S.E., Tsybusov S.N., Kravets L.Ya., Fraerman A.P., Balmasov A.A. Plastika defektov svoda cherepa i tverdog mozgovoy obolochki novym polimernym materialom Reperen [Plastic defects of calvaria and brain-tunic with a new Reperen polymer material]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2010; 2: 6-11. (In Russ.)
45. Treushnikov V.M. Odnostadiynnye fotokhimicheskie protsessy. Sb. nauch. tr. "Sovremennyye polimernyye materialy v meditsine i meditsinskoy tekhnike". [One-step photochemical processes. Proceedings "Modern polymeric materials in medicine and medical technology"]. Saint Petersburg, 2005. pp. 73-78. (In Russ.)
46. Treushnikov V.M. Osnovnye printsipy sozdaniya biosovmestimyykh implantatov. Nizhegorodskie vedomosti meditsiny. [Basic principles for creating biocompatible implants]. *Nizhegorodskie vedomosti meditsiny [Nizhny Novgorod bulletin of medicine]*. 2007; 6: 46-55. (In Russ.)
47. Treushnikov V.M., Babinkov A.G., Esin S.A., Repina I.A., Zueva T.A., Kalashnikov B.P. O prichinakh nestabil'nosti kinicheskikh kharakteristik sloev nekotorykh fotopolimerizuyushchikhsya kompozitsiy. [On the causes of the instability of the kinetic characteristics of the layers of some photopolymerizable compositions]. *Zhurnal nauchnoy i prikladnoy fotografii i kinematografii [Journal of Scientific and Applied Photography and Cinematography]* 1991; 35(1): 51-56. (In Russ.)
48. Treushnikov V.M., Viktorova E.A. Osnovy sozdaniya biosovmestimyykh i biostoykikh polimernykh implantatov. [Foundations of creating biocompatible and biostable polymer implants]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2015; 7(3): 149-171. (In Russ.)

49. Treushnikov V.M., Viktorova E.A. Sposob izgotovleniya elastichnykh iskusstvennykh khrustalikov glaza [A method of manufacturing a flexible intraocular lens]. RU Patent 2234417. 2004.
50. Treushnikov V.M., Esin S.A., Zueva T.A., Semchikov Yu.D., Knyazeva T.E., Yanin A.M., Semenova O.M. Kineticheskie osobennosti radikal'noy polimerizatsii v tonkikh sloyakh fotopolimerizuyushchikhsya kompozitsiy. [Kinetic features of radical polymerization in thin layers of photopolymerizable compositions]. *Vysokomolekuljarnye soedineniya A [High molecular compounds A]* 1995; 37(12): 1973- 1980. (In Russ.)
51. Treushnikov V.M., Zelentsova N.V., Oleynik A.V. Kineticheskie zakonomernosti protekaniya fotokhimicheskikh reaktsiy v sloyakh fotorezistov i ikh svetochuvstvitel'nost' [Kinetic regularities of photochemical reactions in the layers of photoresists and their photosensitivity]. *Zhurnal nauchnoy i prikladnoy fotografii i kinematografii [Journal of Scientific and Applied Photography and Cinematography]* 1988; 33(2): 146-157. (In Russ.)
52. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Interpretatsiya "kriticheskikh" yavleniy v rabote membranno-svyazannykh fermentativnykh sistem na osnove modeli kontinual'noy diffuzii. [Interpretation of "critical" phenomena in the work of membrane-bound enzyme systems based on the model of continuum diffusion]. *Biologicheskie membrany [Biological membranes]*. 1991; 8(10): 1093-1098. (In Russ.)
53. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A., Orlova O.V. Fenomen otritsatel'noy temperaturnoy zavisimosti fermentativnykh reaktsiy i ego funktsional'naya rol'. [The phenomenon of negative temperature dependence of enzymatic reactions and its functional role]. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. Seriya Biologiya [Bulletin of Nizhny Novgorod University named by N.I. Lobachevsky. Biology Series]* 2001; 1(2): 198-207. (In Russ.)
54. Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Pavlov G.A. Sposob izgotovleniya rentgenovskoy fokusiruyushchey linzy iz zhidkoy fotopolimerizuyushcheysya kompozitsii. [A method of manufacturing an x-ray focusing lens from a liquid photopolymerizable composition] RU Patent 2470271 C2. 2012. (In Russ.)
55. Treushnikov V.M., Frolova N.V. Ob obrazovanii kvaziustoychivyykh par radikalov, obmenivayushchikhsya molekuloy kisloroda, v sloyakh polimera. [On the formation of quasistable pairs of radicals exchanging an oxygen molecule in polymer layers]. *Vysokomolekuljarnye soedineniya. Seriya A [High molecular compounds. Series A]* 1983; 25(7): 1400-1405. (In Russ.)
56. Treushnikov V.M., Frolova N.V., Gusarskaya N.L., Oleynik A.V. O fotookislenii 2,6-di-(4-azidobenzal') tsiklogeksanona v sloyakh polistirola. [About photo-oxidation of 2,6-di- (4-azidobenzal) cyclohexanone in polystyrene layers.] *Biologicheskie membrany [Biological membranes]*. 1982; 24(8): 1623-1629. (In Russ.)
57. Uspenskiy I.V., Treushnikov V.V., Sorokina O.V., Tikhomirov S.E., Fraerman A.P., Kravets L.Ya. Implantat dlya plastiki defektov tverдой mozgovoy obolochki. [Implant for plasty of brain-tunic defects]. RU Patent 2436596. 2009. (In Russ.)
58. Fedorov S.N., Linnik L.F., Treushnikov V.M. Elastichnyy iskusstvennyy khrustalik i sposob ego izgotovleniya. [Elastic artificial lens and method of its manufacture]. RU patent 2074673. 1995. (In Russ.)
59. Fedorov S.N., Linnik L.F., Treushnikov V.M., Viktorova E.A., Karavaev A.A. Elastichnyy iskusstvennyy khrustalik glaza [Elastic intraocular lens]. RU Patent 2129880. 1999. (In Russ.)
60. Feller V. Vvedenie v teoriyu veroyatnostey i ee prilozheniya [Introduction to probability theory and its applications.]. Moscow: Mir; 1967. Vol.1. (In Russ.)
61. Frenkel' Ya.I. Kineticheskaya teoriya zhidkostey [Kinetic theory of liquids]. Moscow: Nauka, 1975. (In Russ.)
62. Khodak V.A., Petrov V.V., Dvornikov A.V., Mironov A.A., Baburin A.V., Parshikov V.V., Tsybusov S.N. Vozmozhnosti i preimushchestva besshvoy plastiki bryushnoy stenki s primeneniem razlichnykh sinteticheskikh endoprotezov. [Features and benefits of seamless abdominal plastic surgery using various synthetic endoprotheses.]. *Sovremennye tehnologii v medicine [Modern technologies in medicine]* 2012; 2: 31-36. (In Russ.)

63. Khodzhkin A. Nervnyy impul's. [Nerve impulse]. Moscow: Mir: 1965. (In Russ.)
64. Khomutinnikova N.E., Durnovo E.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Implantat dlya plastiki posttravmaticheskikh defektov i deformatsiy dna i stenok glaznitsy. [Implant for plastics of post-traumatic defects and deformations of the bottom and walls of the orbit] RU Patent 2503430. 2012. (In Russ.)
65. Tsybusov S.N., Durnovo E.M., Khomutinnikova N.E., Treushnikov V.M., Viktorova E.A., Treushnikov V.V., Sorokina O.V. Matritsa dlya regeneratsii myagkikh tkaney. [Matrix for the regeneration of soft tissues] RU Patent 2526245. 2013. (In Russ.)
66. Chesnokov S.A. Polimerizatsiya monomerov (met)akrilovogo ryada pod deystviem vidimogo sveta, initsiiiruemaya o-khinonami. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni d.khim.n. [Polymerization of monomers of (meth) acrylic series under the action of visible light, initiated by o-quinones. Author's abstract, Doctor of Chemistry Thesis]. Nizhny Novgorod, 2014. 44 p. (In Russ.)
67. Chesnokov S.A., Treushnikov V.M., Chechet Yu.V., Cherkasov V.K., Mamysheva O.N. Osnovnye usloviya i eksperimental'naya realizatsiya nezatukhayushchey frontal'noy fotopolimerizatsii v zhidkikh fotopolimerizuyushchikhsya kompozitsiyakh. [The basic conditions and the experimental implementation of non-fading frontal photopolymerization in liquid photopolymerizable compositions] *Vysokomolekuljarnye soedineniya. Seriya A [High molecular compounds. Series A]* 2008; 50(3): 456-466. (In Russ.)
68. Chesnokov S.A., Cherkasov V.K., Abakumov G.A., Mamysheva O.N. et al. Fotoinitsirovanie polimerizatsii metakrilatov sistemoy o-benzokhinon-amin [Photoinitiator of methacrylates polymerization with the o-benzoquinone-amine system.] *Vysokomolekuljarnye soedineniya. Seriya B [High molecular compounds. Series B]* 2014; 56(1): 13-22. (In Russ.)
69. Chuprov A.D., Kudryavtsev V.A., Kudryavtseva Yu.V. Kharakteristika neinvazivnogo metoda opredeleniya mekhanicheskoy tverdsti khrustalika. [Characteristics of a non-invasive method for determining the mechanical hardness of the lens.]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2006; 3: 23-25. (In Russ.)
70. Shlyapintokh V.Ya. Fotokhimicheskie prevrashcheniya i stabilizatsiya polimerov. [Photochemical transformations and stabilization of polymers]. Moscow: Khimiya; 1979; 344 p. (In Russ.)
71. Emanuel' N.M. Nekotorye problemy khimicheskoy fiziki stareniya i stabilizatsii polimerov. [Some problems of chemical physics of aging and stabilization of polymers.] *Uspekhi khimii [Chemistry success]* 1980; 48(12): 2113-2163. (In Russ.)
72. Emanuel' N.M., Buchachenko A.L. Khimicheskaya fizika molekulyarnogo razrusheniya i stabilizatsii polimerov. [Chemical physics of molecular destruction and stabilization of polymers]. Moscow: Khimiya, 1988. (In Russ.)
73. Yampol'skiy Yu.P. Metody izucheniya svobodnogo ob"ema v polimerakh. [Methods for studying free volume in polymers]. *Uspekhi khimii [Chemistry success]* 2007; 76(1): 66-87. (In Russ.)
74. Borchman D., Lamba O.P., Yappert M.C. Structural characterization of lipid membranes from clear and cataractous human lenses. *Exp Eye Res* 1993; 57(2): 199-208.
75. Brown M.S., Goldstein J.S. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997. 89. 331-340.
76. Brownsey R.V., Boone A.N., Elliott J.E., Kulpa J.E., Lee W.M. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006. 34. 223-227.
77. Buckhurst P.J., Naroo S.A., Shan S. Advanced intraocular lens designs. *European Ophthalmic Review* 2010; 4(1): 82-87.
78. Cenedella R.J., Fleschner C.R. Selective association of crystalins with lens "native" membrane during dynamic cataractogenesis. *Curr Eye Res* 1992; 11(8): 801-815.

79. Deyer A.I., Sitartchuk I.A., Aseychev A.V. et al. *Phys Chem Med* 1996; 3(2): 38-42.
80. Domrachev G.A., Semenov V.V., Klapshina L.G., Baten`Kin M.A., Arapova A.V. et al. The light-emitting and optical properties of high-optical-quality organic glasses doped with europium tris(benzoyltrifluoroacetone). *Nanotechnologies in Russia* 2009; 4(3-4): 225-236.
81. Feng J., Smith D.L., Smith J.B. Human lens betacrystallin solubility. *J Biol Chem* 2000; 275(16): 11585-11590.
82. Finck B.N., Gropler M.C., Chen Z., Leone T.C., Croce M.A., Harris T.E., Lawrence J.C., Kelly D.P. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway. *Cell Metab.* 2006; 4: 199-210.
83. Garanin R.V., Pavlov G.A., Suslov N.A., Treushnikov V.M., Treushnikov V.V., Zhidkov N.V. X-ray imaging of laser produced plasmas by a compound 3D x-ray lens. *JINST* 2015; 10: P04011. doi: 10.1088/1748-0221/10/04/P04011
84. Ghoreishi M., Agherian R., Peyman A.R., Feshareki H., Mohammadinia M. Flexible toric iris claw phakic intraocular lens implantation for myopia and astigmatism. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(2): 174-180.
85. Grigoryev I.S., Klapshina L.G., Lermontova S.A., Semenov V.V., Treushnikov V.M. et al. Efficient luminescent solar concentrators based on defects organic glasses containing novel ytterbium cyanoporphyrine complex. *Nanotechnologies in Russia* 2012; 7(9-10): 492-498.
86. Han J., Li E., Chen L., Zhang Y., Wei F., Liu J., Deng H., Wang Y. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP 1. *Nature* 2015. 524. 243-246.
87. Isakov I., Egorova E., Koronkevich V., Lenkova G., Korolkov V., Treushnikov V. Novel diffractive-refractive bifocal IOL: optical properties and earliest clinical results. In: XXIV Congress of the ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons). London; 2006; 217.
88. Klapshina L.G., Douglas W.E., Grigoryev I.S., Korytin A.I., Lavrentiev S.A. et al. Novel metal-template assembled highly-functionalized cyanoporphyrine ytterbium and vanadium complexes for potential and optoelectronic applications. *J Mater Chem* 2009; 19(22): 3668-3676.
89. Maier T., Leibundgut M., Ban N. The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase. *Science* 2008. 321. 1315-1322.
90. Peck B., Schug Z.T., Zhang Q. et al. Inhibition of fatty acid desaturation is detrimental to cancer cell survival in metabolically compromised environments. *Cancer and Metabolism* 2016; 4:6. doi: 10.1186/s40170-016-0146-8.
91. Peterson T.R. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* 2011; 146: 408-420.
92. Porstmann T., Santos C.R., Griffiths B., Cully M., Wu M., Leever S., Griffiths J.R., Chung Y.L., Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab.* 2008; 8: 224-236.
93. Semenov V.V., Zolotareva N.V., Lopatin M.A., Faerman V.I., Domrachev G.A. et al. Spectral and optical properties of high-optical-quality organic glasses under prolonged ultraviolet irradiation. *Polymer Science. Series A* 2010; 52(6): 599-609.
94. Shimano H., Yahagi N., Amemiya-Kudo M., Hasty A.H., Osuga J., Tamura Y., Shionoiri F., Iizuka Y., Ohashi K., Harada K., Gotoda T., Ishibashi S., Yamada N. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(50): 35832-35839. doi: 10.1074/jbc.274.50.35832.
95. Treushnikov V.M., Molodnyakov S.P., Semenov V.V. Basic Techniques of Increasing Resolution of Photopolymerizable Compositions. *Russian Microelectronics* 2018; 47(1): 50-64.

96. Treushnikov V.M., Chesnokov S.A. Single-stage processes of polymer products photochemical synthesis with optical accuracy. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2008; 196: 201-209.
97. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Application of the continual diffusion model for analysis of the principles of enzymatic reaction rate regulation under membrane conditions. *Membr. and Cell Biol.* 1995; 8: 435-446.
98. Walker A.K., Jacobs R.L., Watts J.L., Rottiers V., Jiang K., Finnegan D.M., Shioda T., Hansen M., Yang F. A conserved SREBP-1/Phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell* 2011. 147. 840-852.
99. Wise D.R., Ward P.S., Shay J.E., Cross J.R., Gruber J.J. et al. Hepoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylations of α -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 19611-19616.
100. Yamamoto K., Shinosaki K., Hori S., Kobayashi M. Apoptosis in lens epithelial cell obtained during cataract surgery. Congr. Europ. Soc. Ophthal. XIII-th: Abstract book. Istanbul, 2001. P.224.
101. Zaidi N., Swinnen J.V., Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res.* 2012. 72. 3709-3714.
102. Zigman S., Paxhia T., Marinetti G., Girisch S. Lipids of human lens fiber cell membrans. *Curr Eye Res* 1984; 3(7): 887-896.

Оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола

Малыгин А. С.

ординатор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор для корреспонденции: Малыгин Александр Сергеевич; **e-mail:** dr.a.s.m@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Цель – экспериментальная оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола. Материалы и методы. Острую токсичность N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид (вальпразоламида) оценивали методом пробит-анализа в экспериментах на мышах. Нейротоксичность определяли в тестах вращающегося стержня и подтягивания на перекладине у мышей. Влияние вальпразоламида на ориентировочно-исследовательскую активность мышей оценивали в тестах «открытое поле» и «темная/светлая камера». Результаты. Значения DL_{50} и TD_{50} вальпразоламида при внутривенном введении мышам составили соответственно 924,8 (756,9-1063,7) мг/кг и 456,7 (325,4-603,6) мг/кг. Заключение. Новое амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола (вальпразоламид) относится к группе малотоксичных веществ.

Ключевые слова: противоэпилептические средства, вальпроевая кислота, 1,3,4-тиадиазол, острая токсичность, нейротоксичность

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-37-46

Для цитирования: Малыгин А. С. Оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола. *Медицина* 2019; 7(3): 37-46

Введение

Препараты вальпроевой (пропилпентановой) кислоты являются одними из наиболее широко применяемых антиконвульсантов, так как эффективны при эпилептических припадках различных форм (в том числе при парциальных, генерализованных, миоклонических, атонических, тонико-клонических) и других заболеваниях ЦНС, сопровождающихся судорожным синдромом [1,2]. Вальпроаты обычно хорошо переносятся пациентами, однако при их применении возможно развитие ряда серьезных неблагоприятных реакций, среди которых наиболее значимыми являются поражение печени (в том числе развитие жирового гепатоза) и тератогенность. Препараты вальпроевой кислоты могут оказывать негативное влияние на обменные процессы,

ослабляя окисление жирных кислот в митохондриях и нарушая цикл мочевины, что может привести к развитию гипераммониемии и гипераммониемической энцефалопатии. При применении в высоких дозах может снижаться скорость психомоторных реакций и мышления, развиваться повышенная сонливость, поведенческие нарушения, изменения настроения [3-5]. Существенным недостатком вальпроатов является нелинейный характер фармакокинетики, что требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга при их использовании [6-9]. Перспективным направлением повышения эффективности и безопасности препаратов этого ряда является модификация их химической структуры. В настоящее время получены различные амидные производные вальпроевой кислоты, которые в экспериментальных условиях продемонстрировали более высокую противоэпилептическую активность и меньшую нейротоксичность [10,11]. Одним из таких соединений является новое амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола [12]. Важнейшим этапом доклинических исследований оригинальных лекарственных средств является оценка их токсичности, в том числе острой и специфической, что необходимо для обеспечения безопасности лекарственной терапии.

Цель

Целью настоящего исследования явилась экспериментальная оценка острой токсичности и нейротоксичности нового амидного производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явилось новое противоэпилептическое средство из группы производных вальпроевой (пропилпентановой) кислоты и 1,3,4-тиадиазола – N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид (вальпразоламид). Оценку острой токсичности и нейротоксичности вальпразоламида проводили в экспериментах с использованием белых аутбредных мышей-самцов SHK массой 19-21 г. Условия содержания подопытных животных соответствовали правилам надлежащей лабораторной практики [13]. Все эксперименты осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств [14] с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Directive 2010/63/EU) и при наличии разрешения этического комитета Тверского государственного медицинского университета.

Острую токсичность вальпразоламида оценивали при внутрибрюшинном введении подопытным мышам в дозах от 150 мг/кг до 1500 мг/кг. В каждую опытную группу входило по 8 мышей. Продолжительность наблюдения за подопытными грызунами после

введения вальпрозоламида составляла 14 дней, в течение которых отмечали общее состояние и летальность животных в каждой группе. В первый день после введения исследуемого лекарственного средства подопытные мыши находились под непрерывным видеонаблюдением. По результатам исследования рассчитывали значения DL_{50} (полулетальной дозы), DL_{16} , DL_{84} с помощью пробит-анализа методом Финни. Расчет доз осуществляли с указанием 95% доверительного интервала. Определение класса токсичности вальпрозоламида проводили по значению DL_{50} [15]. В качестве препарата сравнения использовали вальпроевую кислоту (Sigma Aldrich, США), для которой методом пробит-анализа определяли значение DL_{50} при внутрибрюшинном введении аутбредным мышам SHK.

Оценку неврологического дефицита проводили в тестах вращающегося стержня и подтягивания на перекладине у мышей. Вальпрозоламид вводили внутрибрюшинно в дозах 75-900 мг/кг за час до тестирования. В каждую опытную группу входило по 6 мышей. В тесте вращающегося стержня оценивали способность подопытных животных удерживаться на вращающемся стержне (диаметром 2,5 см и скоростью вращения 6 об/мин) в течение 1 минуты. При постановке теста подтягивания на перекладине подопытных мышей подвешивали передними конечностями на проволоку диаметром 0,4 см, натянутую на высоте 30 см от поверхности стола. Как проявление неврологического дефицита расценивали неспособность подопытных животных подтянуть задние конечности на проволоку. Значение TD_{50} (среднетоксической дозы, вызывающей неврологический дефицит у 50% животных) определяли методом пробит-анализа.

Оценку угнетения ориентировочных рефлексов проводили в экспериментах на мышах с использованием тестов «открытое поле» и «темная/светлая камера» [16,17]. Наблюдение за подопытными грызунами в установке «открытое поле» (ООО «НПК Открытая наука», Россия) проводили в течение 5 минут с использованием видеокамеры, подвешенной на штатив над установкой. Дополнительно оценивали поведение мышей в установке «темная/светлая камера» (ООО «НПК Открытая наука», Россия). Подопытных животных помещали в светлый отсек установки, регистрировали число перемещений между отсеками и время нахождения в темном и светлом отсеках камеры в течение 3-х минут наблюдения. Анализ паттернов поведения подопытных мышей проводили при изучении видеозаписи эксперимента. Как проявление неврологического дефицита расценивали угнетение горизонтальной и вертикальной двигательной активности подопытных животных.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением программного обеспечения «AnalystSoft Inc., BioStat – программа статистического анализа. Версия 2009». Анализ вида распределения количественных признаков и проверку равенства дисперсий проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим использованием критерия множественного сравнения Тьюки HSD, в случае ненормального распределения

использовали критерий Краскела-Уоллиса и U-тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

После однократного внутрибрюшинного введения вальпрозоламида в дозе 600 мг/кг и менее гибели подопытных мышей в течение 14 дней наблюдения зарегистрировано не было. В сериях опытов с использованием вальпрозоламида в дозах 900 мг/кг, 1200 мг/кг и 1500 мг/кг погибло соответственно 50%, 87,5% и 100% подопытных животных (табл.1).

Таблица 1. Летальность мышей при однократном внутрибрюшинном введении вальпрозоламида

Доза вальпрозоламида	Число погибших мышей					Летальность, %
	1 день	2 день	3 день	4 – 14 дни	Всего	
150 мг/кг	0	0	0	0	0/8	0
300 мг/кг	0	0	0	0	0/8	0
450 мг/кг	0	0	0	0	0/8	0
600 мг/кг	0	0	0	0	0/8	0
900 мг/кг	3	1	0	0	4/8	50,0
1200 мг/кг	6	1	0	0	7/8	87,5
1500 мг/кг	8	0	0	0	8/8	100

Основными признаками общетоксического действия вальпрозоламида были ослабление двигательной активности и ориентировочно-исследовательской деятельности до состояния полной адинамии, что проявлялось отсутствием горизонтальной и вертикальной двигательной активности подопытных животных в тестах «открытое поле» и «темная/светлая камера». У всех мышей отмечалось угнетение реакции на неспецифические раздражители (механические, звуковые, световые) и снижение мышечного тонуса, о чем свидетельствовала неспособность подопытных животных подтягиваться на горизонтальной перекладине и удерживаться на вращающемся стержне.

По экспериментальным данным методом пробит-анализа было рассчитано, что значение DL_{50} для внутрибрюшинного введения вальпрозоламида составило 924,8 мг/кг (95% ДИ: 756,9-1063,7). Значения летальных доз DL_{16} и DL_{84} были соответственно равны 764,0 мг/кг (95% ДИ: 492,5-880,3) и 1119,3 мг/кг (95% ДИ: 984,5-1518,7).

При внутрибрюшинном введении вальпроевой кислоты в дозах до 300 мг/кг гибели подопытных мышей отмечено не было. В сериях опытов с использованием вальпроевой кислоты в дозах 450 мг/кг, 600 мг/кг и 750 мг/кг в течение 24 часов погибло соответственно 33%, 67% и 100% подопытных грызунов. По результатам пробит-анализа значение DL_{50} вальпроевой кислоты составило 512,9 мг/кг (95% ДИ: 399,0-611,7).

Для оценки нейротоксических свойств нового производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола исследовали его влияние на способность подопытных мышей удерживаться на вращающемся стержне. В сериях опытов с внутривентральным введением исследуемого вальпроата в дозах от 75 мг/кг до 300 мг/кг достоверных нарушений координации движений в данном тесте выявлено не было. При применении вальпроазида в дозах 450 мг/кг и 600 мг/кг неспособность удерживаться на вращающемся стержне была отмечена соответственно у 50% и 66,7% подопытных мышей. При внутривентральном введении вальпроазида в дозе 900 мг/кг и более у всех подопытных животных были выявлены нарушения координации движений и отсутствие способности удерживаться на вращающемся стержне (табл. 2).

Таблица 2. Удержание мышей на вращающемся стержне при однократном внутривентральном введении вальпроазида

Доза вальпроазида	Число мышей, удерживающихся на вращающемся стержне более 1 минуты/всего мышей	Удержание на вращающемся стержне, %
75 мг/кг	6/6	100
150 мг/кг	6/6	100
300 мг/кг	5/6	83,3
450 мг/кг	3/6	50,0
600 мг/кг	2/6	33,3
900 мг/кг	0/6	0

Пробит-анализ показал, что значение среднетоксической дозы, вызывающей неврологический дефицит у 50% животных (TD_{50}), было равно 456,7 мг/кг (95% ДИ: 325,4-603,6). Значения токсических доз TD_{16} и TD_{84} составили соответственно 311,3 мг/кг (95% ДИ: 127,5-402,0) и 669,9 мг/кг (95% ДИ: 526,8-1428,6).

Влияние вальпроазида на мышечный тонус оценивали в тесте подтягивания на перекладине. При внутривентральном введении исследуемого вальпроата в дозах 75-300 мг/кг все подопытные мыши при подвешивании за передние лапы на горизонтальную проволоку подтягивали задние конечности, что являлось дополнительным подтверждением отсутствия нейротоксического действия нового производного вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола при использовании в дозах менее 300 мг/кг. При увеличении дозы до 600 мг/кг неспособность подтягиваться на перекладину отмечалась у 33,3% подопытных мышей. При введении вальпроазида в дозе 900 мг/кг и более все подопытные животные утрачивали способность удерживаться на горизонтальной перекладине (табл. 3).

С помощью пробит-анализа были определены токсические дозы для данного теста. Значения TD_{50} , TD_{16} и TD_{84} составили соответственно 546,7 мг/кг (95% ДИ: 443,5-736,4), 452,5 мг/кг (95% ДИ: 184,9-525,2) и 660,4 мг/кг (95% ДИ: 566,4-1851,7).

Таблица 3. Число мышей, подтягивающихся на перекладине при однократном внутрибрюшинном введении вальпрозоламида

Доза вальпрозоламида	Число мышей, подтягивающихся на перекладине/всего мышей	Подтягивание на перекладине, %
75 мг/кг	6/6	100
150 мг/кг	6/6	100
300 мг/кг	6/6	100
450 мг/кг	5/6	83,3
600 мг/кг	4/6	66,7
900 мг/кг	0/6	0

Угнетение ориентировочных рефлексов под влиянием вальпрозоламида оценивали в тестах «открытое поле» и «темная/светлая камера» (табл. 4).

Таблица 4. Влияние вальпрозоламида на горизонтальную и вертикальную двигательную активность мышей в тесте «открытое поле», $m \pm SEM$

Серия опытов	Доза, мг/кг	Горизонтальная активность, число пересеченных секторов	Вертикальная двигательная активность, число стоек
Вальпрозамид	75	116,5 $\pm$ 10,3	23,0 $\pm$ 2,1
Вальпрозамид	150	119,7 $\pm$ 14,1	24,1 $\pm$ 1,9
Вальпрозамид	300	127,5 $\pm$ 11,5	27,4 $\pm$ 3,4
Вальпрозамид	450	47,4 $\pm$ 5,6*	3,7 $\pm$ 1,8*
Вальпрозамид	600	28,8 $\pm$ 9,4	2,2 $\pm$ 1,4*
Вальпрозамид	900	нет активности	нет стоек
Контроль	-	122,4 $\pm$ 11,5	25,6 $\pm$ 2,3

Примечание: * – различия с контролем достоверны ($p < 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ с последующим использованием теста множественного сравнения Тьюки).

Результаты исследования показали, что при однократном внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в дозах 300 мг/кг и менее изменений горизонтальной и вертикальной двигательной активности подопытных мышей в тесте «открытое поле» не отмечалось. При использовании исследуемого производного вальпроовой кислоты и 1,3,4-тиадиазола в дозах 450 мг/кг и 600 мг/кг выявлено статистически значимое уменьшение числа пересеченных секторов и вертикальных стоек (подъемов подопытных животных на задние лапы) по сравнению с контролем. В сериях опытов с введением вальпрозоламида в дозе 900 мг/кг двигательной активности подопытных животных в данном тесте не отмечалось.

Полученные данные о возможном угнетении ориентировочных рефлексов при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в дозе более 450 мг/кг подтвердили результаты теста «темная/светлая камера». Показано, что при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в дозе 450 мг/кг и более статистически значимо уменьшалось число переходов из камеры в камеру и большую часть времени подопытные животные

проводили в темной части установки. В серии опытов с использованием вальпрозоламида в дозе 900 мг/кг перемещений подопытных животных в данном тесте отмечено не было (табл. 5).

Таблица 5. Число переходов между камерами и время нахождения мышей в светлой камере при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в тесте темная/светлая камера, Ме (LQ - UQ)

Серия опытов	Доза, мг/кг	Число переходов	Время нахождения в светлой камере, с
Вальпрозоламид	75	8 (7-10)	87 (79-93)
Вальпрозоламид	150	10 (6-12)	97 (94-105)
Вальпрозоламид	300	12 (9-14)	113 (91-115)
Вальпрозоламид	450	4 (2-5)*	39 (31-47)*
Вальпрозоламид	600	2 (1,25-2,75)*	12,5 (10,25-15,5)*
Вальпрозоламид	900	нет переходов	-
Контроль	-	8 (7-11)	96 (87-103)

Примечание: * – различия с контролем достоверны ($p < 0,05$, U-тест Манна-Уитни).

Заключение

Результаты проведенных экспериментов показали, что значение DL_{50} нового амидного производного вальпроовой кислоты и 1,3,4-тиадиазола при внутрибрюшинном введении мышам составило 924,8 мг/кг (95% ДИ: 756,9-1063,7) и было выше, чем у вальпроовой кислоты. Полученные данные подтверждают сведения о том, что введение в химическую структуру лекарственных веществ тиадиазольного радикала может существенно снижать их токсичность [18,19]. Согласно классификации химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения новое амидное производное вальпроовой кислоты и 1,3,4-тиадиазола можно отнести к группе малотоксичных веществ.

При использовании в высоких дозах вальпрозоламид, аналогично другим антиконвульсантам, может вызывать развитие неврологического дефицита. Значение среднетоксической дозы (TD_{50}) вальпрозоламида (внутрибрюшинно) в тесте вращающегося стержня у мышей составило 456,7 мг/кг (95% ДИ: 325,4-603,6). Отмечено, что при применении исследуемого вальпроата в дозе TD_{50} также наблюдаются снижение мышечного тонуса в тесте подтягивания мышей на перекладине и угнетение ориентировочных рефлексов в тестах «открытое поле» и «темная/светлая камера». При использовании в дозах менее 300 мг/кг, что соответствует терапевтическим для противоэпилептической активности, неврологических нарушений и угнетения ориентировочных рефлексов у подопытных животных обнаружено не было.

Список литературы

1. Фрейдкова Н.В., Пылаева О.В., Мухин К.Ю. Вальпарин ХР в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев). *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(3): 37-42.
2. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2012; 16 (10): 695-714.
3. Пилюгина М.С. Хроническая интоксикация препаратами вальпроевой кислоты: диагностика и методы коррекции. *Вестник Клинической больницы №51* 2011; (2-3): 75-80.
4. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016; 8 (2): 94-99.
5. Sztajnkrzyer M.D. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40(6): 789-801.
6. Collins-Yoder A., Lowell J. Valproic acid: special considerations and targeted monitoring. *J. Neurosci Nurs.* 2017; 49 (1):56-61.
7. Леонова М.В., Ивжиц М.А., Тищенко И.Ф. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей в реальной практике. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2017; .9 (1): 26-34.
8. Малыгин А.С., Попов Н.С., Демидова М.А., Кудряшова М.Н., Горшкова М.А. Использование ВЭЖХ-масс-спектрометрии для терапевтического лекарственного мониторинга вальпроатов. *Верхневолжский медицинский журнал* 2018; 17 (2): 27-33
9. Якунина А.В., Повереннова И.Е. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противозепилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2016; 8 (3): 66-73.
10. Jorge Diaz R.A., Enrique Cami Gerardo. Salts of 5-amino-2-sulfonamide-1,3,4-thiadiazole, a structural and analog of acetazolamide, show interesting carbonic anhydrase inhibitory properties, diuretic, and anticonvulsant action. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016; 12 (6): 1102-1111.
11. Trojnar MK., Wierzchowska-Cioch E., Krzyzanowski M., Jargiełło M., Czuczwar SJ. New generation of valproic acid. *Pol J Pharmacol.* 2004; 56 (3): 283-8.
12. Желтухин Н.К., Демидова М.А., Коротконожкин А.В., Попов Н.С., Скачилова С.Я., Садчикова Н.П., Малыгин А.С. N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противозепилептической и обезболивающей активностями; заявитель и патентообладатель ОАО ВНЦ БАВ. – 267288; заявл. 13.03.2018; опубл. 20.11.2018, Бюл. № 32. 1 с.
13. Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н "Правила надлежащей лабораторной практики".
14. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 944 с.
15. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический вестник.* 2010; (5): 17-22.
16. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л, Крайнева В.А Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2017; (3):14-19.
17. Малыгин А.С., Ломоносова И.А. Богомоллова О.А., Демидова М.А. Влияние вальпрозоламида на ориентировочно-исследовательское поведение мышей. *Медицина* 2018; (4):109-119.

18. Dogan H., Duran A., Rollas S. et al. Synthesis of new 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorg. Med. Chem.* 2002; 10 (9): 2893-2898.
19. Matysiak J. Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2015; 15 (9):762-775.

Research of the Antiepileptic Activity of the New Amydic Derivative Valproic Acid and 1,3,4-Thiadiazole

Malygin A. S.

Resident Physician, Chair for Pharmacology and Clinical Pharmacology

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Malygin A.S.; E-mail: dr.a.s.m@yandex.ru

Conflict of interests: None declared

Funding: The study had no sponsorship

Abstract

Aim: Experimental evaluation of the acute toxicity and neurotoxicity of a new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole. **Materials and Methods:** The acute toxicity of N-(5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-propylpentanamide (valprazolamide) was evaluated by probit analysis in experiments in mice. Neurotoxicity was determined in a rotating rod test and pull-up bar test in mice. The effect of valprazolamide on the exploratory behavior of mice in "open field" test and in a "dark/light transition" test was evaluated. **Results:** The DL_{50} and TD_{50} values of valprazolamide (intraperitoneally) for mice were 924.8 (756.9-1063.7) mg/kg and 456.7 (325.4–603.6) mg/kg, respectively. **Conclusion:** A new amide derivative of valproic acid and 1,3,4-thiadiazole (valprazolamide) belongs to the group of low-toxic substances.

Keywords: antiepileptic drugs, valproic acid, 1,3,4-thiadiazole, acute toxicity, neurotoxicity

References

1. Freydkova N.V., Pylayeva O.V., Mukhin K.Yu. Val'parin KHR v epilepsii (obzor literatury i opisaniye klinicheskikh sluchayev) [Valparin XP in the treatment of epilepsy (review of the literature and the description of clinical cases)]. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* [Russian Journal of Pediatric Neurology] 2015; 10 (3): 37-42. (In Russ.)
2. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2012;16(10): 695-714.
3. Pilyugina M.S. Khronicheskaya intoksikatsiya preparatov val'proyevoy kisloty: diagnostika i metody korrektsii [Chronic intoxication with valproic acid preparations: diagnosis and methods of correction]. *Vestnik Klinicheskoy bol'nitsy №51* [Bulletin of the Clinical Hospital №51] 2011; 2-3: 75-80. (In Russ.)
4. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. Khronicheskaya intoksikatsiya val'proyevoy kislotoy v epileptologii: diagnostika i lecheniye [Chronic intoxication with valproic acid in epileptology: diagnosis and treatment]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics] 2016; 8 (2): 94-99. (In Russ.)
5. Sztajnkrzyer M.D. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(6):789-801.
6. Collins-Yoder A., Lowell J. Valproic acid: special considerations and targeted monitoring. *J. Neurosci Nurs*. 2017; 49 (1): 56-61.

7. Leonova M.V., Ivzhits M.A., Tishchenkova I.F. et al. Terapevticheskiy lekarstvennyy monitoring antikonvul'santov u detey v real'noy praktike [Therapeutic drug monitoring of anticonvulsants in children in actual practice]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya [Epilepsy and paroxysmal states]* 2017; 9 (1): 26-34. (In Russ.)
8. Malygin A.S., Popov N.S., Demidova M.A., Kudryashova M.N., Gorshkova M.A. Ispol'zovaniye VEZHKH-mass-spektrometrii dlya terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa val'proatov [Use of HPLC-mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of valproates]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2018; 17 (2): 27-33. (In Russ.)
9. Yakunina A.V., Poverennova I.Ye. Rol' terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa pri ispol'zovanii protivoepilepticheskikh preparatov [The role of therapeutic drug monitoring when using antiepileptic drugs]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya [Epilepsy and paroxysmal states]* 2016; 8 (3): 66-73. (In Russ.)
10. Jorge Diaz R.A., Enrique Cami Gerardo. Salts of 5-amino-2-sulfonamide-1,3,4-thiadiazole, a structural and analog of acetazolamide, show interesting carbonic anhydrase inhibitory properties, diuretic, and anticonvulsant action. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016; 12(6): 1102-1111.
11. Trojnar M.K., Wierzchowska-Cioch E., Krzyzanowski M., Jargiełło M., Czuczwar S.J. New generation of valproic acid. *Pol J Pharmacol.* 2004; 56 (3): 283-8.
12. Zheltukhin N.K., Demidova M.A., Korotkonozhkin A.V., Popov N.S., Skachilova S.Ya., Sadchikova N.P., Malygin A.S. N- (5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2-propilpentanamid, obladayushchiy protivoepilepticheskoy i obezbolivayushchey aktivnostyami [N- (5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) -2-propylpentanamide, which has antiepileptic and analgesic activities]. Russian Federation Patent 267288 filed by OAO VNTS BAV 13.03.2018 and issued 20.11.2018. (In Russ.)
13. Prikaz MZ RF ot 01.04.2016 № 199n "Pravila nadležashchey laboratornoy praktiki" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.04.2016 No. 199n "Rules of good laboratory practice"]. (In Russ.)
14. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Manual for preclinical studies of drugs]. Moscow: Grif i K., 2012. (In Russ.)
15. Berezovskaya I.V. Prognoz bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v doklinicheskikh toksikologicheskikh issledovaniyakh [Forecast of drug safety in preclinical toxicological studies]. *Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]* 2010; (5): 17-22. (In Russ.)
16. Voronina T.A., Garibova T.L., Krayneva V.A. Povedencheskiye eksperimental'nyye modeli depressii [Behavioral experimental models of depression]. *Farmakokinetika i farmakodinamika [Pharmacokinetics and pharmacodynamics]* 2017; 3: 14-19. (In Russ.)
17. Malygin A.S., Lomonosova I.A., Bogomolova O.A., Demidova M.A. Vliyaniye val'prazolamida na oriyentirovochno-issledovatel'skoye povedeniye myshey [Impact of Valprazolamide on the Exploratory Behavior in Mice]. *Meditsina [Medicine]* 2018; 4: 109-119. (In Russ.)
18. Dogan H., Duran A., Rollas S. et al. Synthesis of new 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorg. Med. Chem.* 2002; 10: 2893-2898.
19. Matysiak J. Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2015; 15(9):762-775.

Школа будущего: новые приемы формирования здоровой образовательной среды

Ашина М. В.

к.м.н., доцент, кафедра гигиены

Киселева А. С.

к.м.н., ассистент, кафедра гигиены

Ковальчук С. Н.

ассистент, кафедра гигиены

Ашина Е. Ю.

студентка, 6 курс, лечебный факультет

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Автор для корреспонденции: Ашина Екатерина Юрьевна, **e-mail:** ashina.ekaterina@mail.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Аннотация

Введение: постоянный поиск и внедрение новых здоровьесберегающих технологий в образовательных учреждениях позволяет сохранять и укреплять здоровье подрастающего поколения, способствует снижению уровня распространенности школьно-обусловленных заболеваний и отклонений в состоянии здоровья, а также увеличению резервных возможностей организма для дальнейшей успешной профессиональной деятельности. **Цель исследования:** определить современные методы и способы создания здоровьесберегающей образовательной среды. **Материал и методы исследования:** критический анализ данных научных работ российских и зарубежных авторов, опубликованных в период с 2011 по 2018 гг., с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований по инновациям, используемым в общеобразовательных учреждениях с целью сохранения и укрепления здоровья. **Результаты исследования:** определены основные здоровьесберегающие технологии, применяемые в общеобразовательных учреждениях в настоящее время, выявлены определенные проблемы разработки темы и обозначены направления дальнейшей работы. **Заключение:** обозначены перспективы развития темы (расширение спектра внедряемых инновационных здоровьесберегающих технологий, их адаптация ко всем типам образовательных учреждений, поиск наиболее информативных методов комплексной оценки эффективности внедряемых мероприятий).

Ключевые слова: здоровьесберегающие технологии, здоровая образовательная среда, инновации, двигательная активность школьников, школьное питание

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-47-67

Для цитирования: Ашина М. В., Киселева А. С., Ковальчук С. Н., Ашина Е. Ю. Школа будущего: новые приемы формирования здоровой образовательной среды. *Медицина* 2019; 7(3): 47-67

Введение

Состояние здоровья молодого поколения характеризуется негативными показателями, что обусловлено тенденциями современной образовательной среды с повышенными учебными нагрузками. Высокая суммарная учебно-воспитательная нагрузка образовательных учреждений в сочетании с недостаточной двигательной активностью, сокращением продолжительности сна приводит к переутомлению детей, а также к повышению их невротизации, которая в комплексе с неблагоприятными социально-экологическими и биологическими факторами способствует формированию клинически выраженных расстройств здоровья – функциональных нарушений и хронических заболеваний [21,62]. Результаты динамического наблюдения за здоровьем детского населения показывают значительное ухудшение состояния здоровья детей и подростков в течение всего периода обучения в школе. По результатам профилактических медицинских осмотров первое ранговое место принадлежит функциональным отклонениям и хроническим заболеваниям опорно-двигательного аппарата (45-50%). Среди современных детей и подростков отмечается отчетливая тенденция к увеличению распространенности эндокринно-обменных нарушений, отклонений в физическом развитии (дефицита массы тела, избыточной массы и ожирения), заболеваний глаз, особенно с возрастом, нервно-психических расстройств. При этом отмечается четкая корреляционная зависимость числа и характера нарушений в состоянии здоровья школьников от объема и интенсивности учебных нагрузок [19,40].

Отмечено снижение распространенности школьно-обусловленных заболеваний в 4-6-х классах и периоды быстрого повышения этих показателей в 8-11-х классах. Подростковый возраст, являясь сенситивным периодом развития человека, характеризуется тем, что адаптационные реакции на различные эндогенные и экзогенные факторы еще не полностью сформированы. Незаконченность морфологического и функционального развития, подвижность физиологических процессов способствует тому, что в данный возрастной период старшеклассники остро реагируют на действие факторов риска внешней среды, в том числе образовательной. Ухудшение здоровья подростков обусловлено психоэмоциональным перенапряжением при подготовке к экзаменам и ЕГЭ, неблагоприятными семейными ситуациями, нарушением режима дня, дефицитом сна, неправильным питанием, длительными статическими нагрузками и инактивностью, а также влиянием вредных привычек [62].

Образование должно способствовать здоровью, поэтому формирование здоровьесберегающей образовательной среды является одним из направлений работы специалистов разного профиля с целью сохранения и укрепления здоровья учащихся, а также создания предпосылок для реализации их профессиональных и личностных компетенций в будущем [18]. Несмотря на наличие огромного количества перспективных моделей здоровьесберегающих технологий при обучении, разнообразие программ, методов и средств оздоровления, при их реализации и внедрении в практику возникают определенные проблемы и вопросы. Это связано с отсутствием единого концептуального

подхода и согласованной работы специалистов разного профиля (врачи, физиологи, педагоги, психологи), а также недостаточной мотивацией самих учащихся предпринимать необходимые действия для сохранения своего здоровья и здоровья окружающих [7,18,28].

Анализ опубликованных литературных источников показал, что создание здоровьесберегающей среды включает в себя следующие направления работы [20,30,31,58,71]:

1. улучшение санитарно-гигиенических условий образовательного учреждения;
2. изменение форм физического воспитания, внедрение инновационных форм двигательной активности, отказ от классического урока физкультуры;
3. индивидуальный подход в медицинском обеспечении обучающегося с использованием высокотехнологичного современного оборудования (современных средств диагностики);
4. hi-tech оснащение и оформление образовательного комплекса, обеспечение безопасности в информационном пространстве;
5. изменение системы школьного питания;
6. формирование благоприятного социально-психологического климата посредством активного взаимодействия с родителями и обществом;
7. разработку и внедрение в образовательный процесс поло-личностно ориентированных программ и методик обучения, учитывающих особенности физического развития, возможности здоровья и особые потребности обучающихся;
8. популяризацию идей здоровья с помощью игровых технологий.

1. Современные методы профилактики инактивности в школе

Дефицит движения современных школьников требует поиска новых форм организации и системной интеграции двигательной активности в образовательный процесс.

Высокая учебно-воспитательная нагрузка в образовательных учреждениях требует большего вовлечения современных школьников для реализации поставленных целей школы, что приводит к инактивности (чрезвычайно низкому уровню двигательной

активности детей) [44]. Отмечено, что среди школьников гипокинезия распространена не только во внутришкольной среде, но и в домашних условиях при подготовке домашних заданий, работе за компьютерами, ридерами, планшетами. Длительное сохранение сидячей позы приводит к патологическим изменениям опорно-двигательного аппарата, увеличению опорной нагрузки на стопы и к снижению силы мышц голени, что создает условия для формирования нарушений осанки и стопы [72]. Оптимизировать ученическое место возможно за счет реализации принципа вариативного подхода к использованию школьной мебели: 1) изменение расстановки школьной мебели одного вида в зависимости от цели и задач урока, 2) совмещение разных видов школьной мебели в одной классной комнате. Базовая компонента включает традиционный ученический комплект – стол и стул. Вариативная же компонента может быть представлена ученическими конторками. Этот вид ученической мебели позволяет выполнять учебные задания в положении стоя. Использование в кабинетах нетрадиционного для классной комнаты инвентаря, таких как фитбол, смарт-стул, позволяет стимулировать опорные зоны стоп в режиме движения, уменьшая при этом деформационные изменения познотонической мышечной системы [72].

Условия школьной среды позволяют использовать повседневную физическую активность в качестве инструмента оздоровления детей и подростков. Результаты многочисленных исследований выявили положительное воздействие ежедневной физической активности на физическое развитие и здоровье школьников. Дети и подростки, которые имеют возможность реализовать свою физиологическую потребность в движении, развиты более гармонично, обладают лучшей функциональной активностью вестибулярной системы организма и когнитивными способностями в отличие от малоподвижных сверстников [63]. Выявлены также положительные ассоциации между физической активностью и психосоциальной сферой, включая самооффективность, Я-концепцию, социальную поддержку, а также более низкие уровни депрессии [50,70,74].

Влияние физической активности на исполнительные функции, внимание и академическую успеваемость у детей подтверждено множественными исследованиями. Наибольший положительный эффект на когнитивные функции оказывают мероприятия, включающие непрерывную регулярную физическую активность в течение нескольких недель [51,54,55].

Актуальной является разработка проектов, позволяющих корректировать двигательную активность современных школьников. Современной отечественной программой управления двигательным режимом в общеобразовательных учреждениях стала «Рождены для движения: активные школы», изложенная в одноименном руководстве для администрации школ, преподавателей, родителей и всех вовлеченных в формирование культуры двигательной активности в начальной школе. Проект позволяет реализовывать двигательный потенциал учащихся каждый день до, во время и после уроков. Концепция программы включает 3 основополагающих элемента: 60-ти минутную двигательную активность в течение дня, качественный урок физкультуры и основы

культуры здорового образа жизни. В руководстве изложены основные принципы и инструменты для реализации проекта силами школы в условиях образовательной среды.

Среди популярных программ в области интеграции двигательной активности в учебной процесс стала всероссийская программа «Активные дети – Олимпийские надежды», реализуемая Фондом детского спорта. Проект направлен на снижение неблагоприятного влияния инактивности учащихся современных образовательных учреждений, формирование навыков здорового образа жизни и воспитания здорового поколения. Программа позволяет рассчитать индекс здоровья школы, содержит информационные и спортивные мероприятия для родителей. Также разработано мобильное приложение «Актиплей», позволяющее проводить мониторинг физической активности школьника в течение дня. Программа показала на практике свою эффективность, и в 2014 году стала лауреатом премии «Лучшие социальные проекты» в номинации «Поддержка спорта и здорового образа жизни».

Оценку применения расширенного двигательного режима проводили на базах гимназии № 12 г. Долгопрудный, частной школы «Самсон» г. Москва и МОУ СОШ № 32 г. Архангельска в рамках межведомственной целевой программы «Соловецкие юнги» (2005-2016 гг.). Программа профилактики инактивности школьников включала дополнительные уроки физической культуры, участие в соревнованиях по различным видам спорта, спортивные недели. Сравнительный анализ динамометрии правой кисти показал, что средние значения мышечной силы учащихся в школах с расширенным двигательным режимом превышают аналогичные значения мальчиков и девочек в обычных школах во всех возрастно-половых группах ($p < 0,05-0,001$) [15].

Использование расширенного двигательного режима в условиях школьной среды актуально и для зарубежного образования. Трендсеттерами этого направления выступают проекты, разработанные Европейской сетью школ, содействующих здоровью (School for Health in Europe – SHE). Основой школьных стратегий оптимизации двигательной активности учащихся являются ресурсы самой школы.

Широкое использование получил проект, разработанный в Шотландии, и внедренный в настоящее время в некоторых странах Европы «Класс движется» (The Class Moves!). Программа состоит из ряда релаксационных упражнений для использования с детьми младшего школьного возраста и направлена на формирование мотивации у детей к ежедневному занятию различными видами физических упражнений. Методические рекомендации, освещающие практическое использование данного проекта в начальной школе, позволяют формировать календарный план интеграции двигательной активности в условиях школьной среды.

В Дании такая программа повышения активности детей в школе носит название «Я двигаюсь» (IMOVE) [53]. В основе этой программы лежит управление двигательным режимом школьников в рамках уроков математики учащихся II ступени.

Программа «Здоровое питание и физическая активность в школе» (Health eating and physical activity in school – HEPS) является универсальной для стран Евросоюза и позволяет адаптировать её под существующие национальные гастрономические и двигательные модели государства.

В Бельгии действует программа «Здоровая школа», разработанная Фламандским Институтом здорового образа жизни. Основные ее принципы включают рекомендации по здоровому питанию, оптимальной двигательной активности, психическому благополучию, основам здорового образа жизни и исключению вредных привычек среди детей и молодежи в условиях образовательного учреждения.

Результаты анализа отечественных и иностранных источников показали, что негативное влияние инактивности на здоровье детей и подростков в современных школах является результатом интенсификации и компьютеризации учебного процесса, длительного сидячего положения [65,69]. Условием нейтрализации неблагоприятных последствий является создание программы гигиенической безопасности школьников, включающую интеграцию различных двигательных режимов. Дефицит двигательной активности современных детей носит не только количественный, но и качественный характер. Поэтому для сохранения и укрепления здоровья нового поколения требуется продолжать разработку инновационных программ и технологий, обеспечивающих реализацию гигиенически обоснованного объема локомоций, а также структуры движений, восполняющих физиологическую потребность [40].

2. Инновации в системе школьного питания

Полноценное питание в школе – неотъемлемый элемент здоровьесберегающей среды, что подтверждается большим количеством опубликованных научных работ как российских, так и зарубежных исследователей [24,59,67].

Однако, несмотря на проводимую модернизацию системы школьного питания, по-прежнему существуют некоторые проблемы. Так, в разных регионах РФ отмечены низкий процент охвата горячим питанием, отсутствие витаминизации готовых блюд, недостаточное финансирование, устаревшая материально-техническая база школьных пищеблоков, изношенность оборудования, не использование функциональных продуктов, рост заболеваемости, связанной с алиментарным фактором, невозможность одномоментного приема пищи в общую большую перемену (недостаток мест в обеденном зале), отсутствие контроля со стороны учителя [1,2,4,12,14,16,29,32,33,36-38,45-48]. Данные проблемы наблюдаются как в городских, так и сельских школах [1,4,29,47].

Одним из способов улучшения школьного питания в настоящее время является внедрение функциональных продуктов питания. Среди их достоинств можно отметить высокую пищевую и биологическую ценность, функциональные и профилактические свойства, доступность, относительно низкую стоимость, большой выход готовых блюд [10-11,34].

Среди всех групп функциональных продуктов наиболее активно внедряются в системы школьного питания обогащенные продукты, которые являются эффективным средством устранения дефицита микроэлементов [60,68,73]. Обогащение может проводиться как в процессе промышленного производства, так и непосредственно на пищеблоке [36].

Так, например, в странах Азии повсеместно в школах используют рис, обогащенный железом, цинком и витамином А, что способствует снижению распространенности анемии у школьников, смертности от инфекционных и респираторных заболеваний [56,57,68,73]. Кроме этого, обогащенные продукты питания способствуют росту организма и улучшают когнитивные функции [52,57,68,71,73]. Однако, несмотря на положительные моменты использования таких продуктов, описаны редкие случаи их негативного влияния. Так, например, в тропических регионах с высоким уровнем глистной инвазии населения прием продуктов, обогащенных железом, увеличивает риск возникновения инфекционных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта [56].

Кроме использования обогащенных продуктов питания, в некоторых школах практикуют расширение ассортимента за счет внедрения продуктов, приготовленных по новым биотехнологиям (при производстве пробиотических молочных продуктов (зерненный творог), хлебобулочной продукции (сбивной хлеб)) [3,26].

В других регионах расширение ассортимента происходит за счет производства функциональных продуктов из нетрадиционных видов сырья (мясо страуса, перепела, голубя, кролика), комбинирования растительного и животного сырья, замены одних видов сырья на другие (замена какао-порошка на порошки из какаоеллы). Данные продукты обладают высокой пищевой и биологической ценностью и способствуют поддержанию здоровья на высоком уровне [10,11,13,34].

Одно из перспективных направлений в производстве функциональных продуктов – моделирование состава продуктов *in vitro*. Так, уже разработаны продукты питания для детей разного возраста и состояния здоровья с моделированным углеводным компонентом, в перспективе – поиск белкового, жирового, витаминного и минерального модулей смесей [5].

Улучшение материально-технической базы школьных пищеблоков позволяет внедрять современные способы приготовления и хранения продуктов питания (внедрение пароконвектоматов, метод шокового охлаждения «cook and chill»), что также способствует обеспечению школьников полноценным питанием [14,38,42].

Однако, внедрения нового оборудования и функциональных продуктов недостаточно, необходимо изменение самой идеи системы школьного питания, поиск новых форматов, популяризация школьного питания, изменение культуры обслуживания детей [2,12,46,47,66]. В разных школах апробируются различные программы, такие как «школьно-семейное меню», «свобода выбора», «бортовое питание», программа завтраков для детей из малообеспеченных семей и т.д. [2,14,17,33,36, 46]. Однако, во-первых, не всегда полностью учитываются особенности региона проживания, тип школы (школа-интернат), наличие внешнихотягощающих факторов (радиационная нагрузка), состояние здоровья (аллергии) [25,41,46].

Во-вторых, исследования зарубежных ученых показывают, что нет существенной разницы в состоянии здоровья учащихся из школ, например, участвующих в различных программах модернизации школьного питания, проводимых World Food Programme (WFP), и школ с самостоятельными схемами питания [49,64].

Наиболее благоприятный вариант – школьно-семейное меню, при котором обеспечивается преемственность домашнего и школьного питания, однако реализация подобного проекта требует значительных усилий как со стороны сотрудников школы, так и родителей учащихся [12,22,35].

3. Способы оптимизации внутришкольной среды

Оптимальные условия для обучения – это инвестиции в здоровое будущее [8,43,61]. Несмотря на признание того, что факторы внутришкольной среды значительно влияют на здоровье школьников, их изучению и оптимизации, по сравнению с другими элементами школы, отечественными и иностранными исследователями уделяется намного меньше внимания.

В целях обеспечения рационального освещения в настоящее время в школах происходит переход с люминесцентных ламп на светодиоды, которые создают более благоприятную световую среду, экономичны и не загрязняют окружающую среду. Также возможно внедрение датчиков присутствия и освещенности, которые смогут самостоятельно контролировать уровень освещенности в классе и при необходимости усиливать искусственный свет при снижении естественного, таким образом поддерживая уровень освещенности на должном уровне в течение необходимого для обучения времени [23,43].

Вопрос о применении в школе воздушного или водяного отопления, а также совмещения систем отопления и вентиляции по-прежнему остается открытым, так как у каждого варианта есть и достоинства, и недостатки [39].

Устаревшая материальная база многих школ не позволяет обеспечить всех учеников подходящей мебелью с учетом их антропометрических параметров, что провоцирует развитие патологии опорно-двигательного аппарата. Необходимо оптимизировать эргономические параметры мебели для обеспечения рациональной биомеханики полезной активности, например, использовать ортопедическую стул-парту, смарт-стул, фитбол и т.д. [72].

Новые модели школы предусматривают её превращение полностью в цифровое учебное заведение, однако электронные средства обучения при длительной и неправильной эксплуатации могут вызвать нарушения деятельности различных систем организма. IT-технологии в школе также должны способствовать здоровью, поэтому, кроме обеспечения школьников всеми необходимыми устройствами, необходимо проработать вопросы обеспечения безопасности в информационном пространстве [9,27].

Заключение

Распространенность и социальная значимость школьно-обусловленных функциональных нарушений и заболеваний обуславливает необходимость постоянного медицинского наблюдения за здоровьем учащихся для своевременного их выявления, поиска современных эффективных технологий формирования профилактической образовательной среды в условиях образовательных учреждений. Проблема создания системы обеспечения гигиенической безопасности подрастающего поколения по-прежнему остается актуальной. Внедряемые инновации помогают обеспечить школьнику возможность сохранения здоровья в течение всего периода обучения в школе, способствовать формированию у всех участников образовательного процесса потребности в здоровом образе жизни и активной жизненной позиции [21]. В настоящее время множеством авторов предложены различные модели образовательных программ, включающих в себя здоровьесберегающие технологии [28,40].

Началом развития деятельности по созданию здоровьесберегающей образовательной среды послужило создание Европейской сети школ содействия здоровью в 1974 г. под эгидой ВОЗ [7]. В настоящее время данные мероприятия проводятся практически во всех странах мира. Несмотря на некоторые достигнутые успехи, по-прежнему остается ряд проблем.

Во-первых, во многих странах отсутствует законодательная база, регулирующая деятельность школ здоровья, вследствие чего внедрение профилактических и оздоровительных программ происходит только в отдельных заинтересованных школах [28].

Во-вторых, не все виды образовательных учреждений задействованы в данной деятельности, отсутствует информация по реализации здоровьесберегающих технологий в школах-интернатах, школах для обучающихся с ограниченными возможностями здоровья, школах инновационного типа, немного информации о сельских школах и учреждениях начального и среднего профессионального образования.

Во многих школах иногда отсутствуют условия для реализации всего потенциала оздоровительной деятельности.

В-третьих, при внедрении профилактических мероприятий не всегда учитываются специфические особенности контингента учащихся. Так, например, дети, осваивающие авторские программы, испытывают более существенные интеллектуальные нагрузки по сравнению с учениками общеобразовательной школы [9]. Следовательно, им могут не подойти традиционные оздоровительные мероприятия.

Кроме этого, отсутствуют методы комплексной оценки эффективности внедряемых мероприятий.

Многие исследователи в своих работах приходят к выводу, что в настоящий момент просто внедрения оздоровительных мероприятий и улучшения отдельных компонентов в школе недостаточно. Необходима трансформация образовательной среды в качественно новое состояние системы, способной обеспечить получение качественного образования, соответствующего современному инновационному социально ориентированному развитию РФ [30,42]. Системная работа с обучающимися, использование возможностей учебной и внеучебной деятельности, внедрение лично-личностно ориентированных программ обучения, развитие эффективной системы дополнительного образования детей в новой системе невозможны без здоровой образовательной среды [6].

Таким образом, можно выделить следующие перспективные направления разработки темы:

1. поиск новых способов и методов улучшения всех элементов образовательной среды;
2. разработка адаптированных моделей формирования здоровьесберегающей среды с учетом типа образовательного учреждения и специфических особенностей контингента обучающихся;
3. поиск наиболее информативных методов комплексной оценки эффективности применяемых технологий.

Литература

1. Аветисян З.Е., Максимов О.Л., Буря Е.Ю., Добаева Н.М., Смольянинова Л.П. Гигиеническая оценка питания сельских и городских школьников. *Профилактическая медицина и клиническая медицина* 2014; (4): 30-35.
2. Альшева Н.И., Кургузова К.С. Современное состояние школьного питания на примере муниципального унитарного предприятия "Комбинат школьного питания №1" муниципального образования город Краснодар. *Научные труды КубГТУ* 2017; (14): 26-32.
3. Артюхова С.И., Тетюшева И.Ф. Биотехнология зернового творога для школьного питания. *Динамика систем, механизмов и машин* 2014; (6): 66-68.
4. Ахметшина Р.А., Ахметзянова Г.Я., Кучимова Н.А., Байкина И.М. Об организации питания обучающихся в сельских школах на примере Нуримановского района. *Башкирский экологический вестник* 2012; (3): 7-10.
5. Бедных Б.С., Евдокимов И.А. Моделирование углеводного состава в продуктах детского питания: научные и практические аспекты. *Молочная промышленность* 2015; (9): 50-52.
6. Беринская И.В., Цэрэндорж Ж. Здоровьесбережение в школах Монголии: опыт эмпирического исследования. *Азимут научных исследований: педагогика и психология* 2016; (1): 17-19.
7. Беседина А.А. Этапы развития сети школ здоровья в Европе. *Наука и школа* 2013; (4): 184-187.
8. Бузинов Р.В., Аверина Е.А., Унгуряну Т.Н. Влияние условий образовательной среды на состояние здоровья детей дошкольного и школьного возраста на территории Архангельской области. *Анализ риска здоровью* 2015; (3): 27-32.
9. Булычева Е.В. Гигиеническая характеристика факторов внутришкольной среды образовательных учреждений инновационного типа. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2011; (16): 248-250.
10. Герасимова Н.Ю., Магзумова Н.В. Мясорастительные рубленые полуфабрикаты из мяса страуса для питания школьников. *Известия ВУЗов. Пищевая технология* 2011; (4): 28-29.
11. Герасимова Н.Ю., Ковтун Т.В. Возможности расширения ассортимента мясорастительных продуктов функциональной направленности для детей школьного возраста. *Известия ВУЗов. Пищевая технология* 2012; (5-6): 68-70.
12. Горелова Ж.Ю. Проблемы организации и дальнейшие перспективы развития школьного питания в Российской Федерации. *Вопросы диетологии* 2015; (1): 62-66.
13. Гращенков Д.В., Кокорева Л.А., Чугунова О.В. Расширение ассортимента продукции для питания школьников (на примере Свердловской области). *Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы* 2016; (1): 48-52.
14. Гревцова Е.А., Сафонкин С.В. Состояние организации питания детей и подростков Рязанской области: региональный опыт и перспективы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2013; (1): 78-82.
15. Дубель Е.В., Федотов Д.М., Кулибина О.В. Гигиеническая оценка применения расширенного двигательного режима в образовательных учреждениях. *Медицинский алфавит* 2016; (32): 46-49.
16. Иванова В.Н., Тихонов Д.А., Таточенко А.Л. Кластер "Социальное питание – Москва": возможности совершенствования школьного питания. *Вопросы экономики и права* 2016; (8): 45-50.

17. Исаев В.А., Симоненко С.В., Антипова Т.А., Фелик С.В., Новикова И.И. Пути совершенствования дошкольного и школьного питания и укрепления здоровья детей. *Пищевая промышленность* 2017; (7): 43-45.
18. Карманова Ж.А., Маженова Р.Б., Искажимова А.К., Сулейменова С.Ы., Сатыбалдина Р.Б. О реализации здоровьесберегающих технологий в образовательном процессе. *European Researcher* 2014; (66): 89-94.
19. Кучма В.Р., Ткачук Е.А., Ефимова Н.В. Гигиеническая оценка интенсификации учебной деятельности в современных условиях. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2015; (1): 4-11.
20. Кучма В.Р. 2018 – 2027 годы – десятилетие детства в России: цели, задачи и ожидаемые результаты в сфере здоровьесбережения обучающихся. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2017; (3): 4-14.
21. Кучма В.Р. Вызовы XXI века: гигиеническая безопасность детей в изменяющейся среде. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2016; (3): 4-22.
22. Кучма В.Р., Горелова Ж.Ю., Соловьева Ю.В., Летучая Т.А., Плац-Колдобенко А.Н., Углов С.Ю. Научное обоснование и разработка вариантов школьного меню (12 дневных суточных рационов) с учетом домашнего питания. Основные принципы, особенности и преимущества. *Евразийское научное объединение* 2017; (3): 71-77.
23. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Текшева Л.М., Степанова М.И., Сазанюк З.И. Гигиенические аспекты применения светодиодных источников света для общего освещения в школах. *Гигиена и санитария* 2013; (5): 27-31.
24. Лавинский Х.Х., Бацукова Н.Л., Борисевич Я.Н. Нутритивная поддержка процессов роста и развития детей. Формирование здоровья подрастающего поколения. *Здоровье и окружающая среда* 2017; (27): 78-81.
25. Лях М.А., Прошина Ю.Е., Замбрыцкий О.Н. Гигиеническая оценка дополнительного питания школьников, обучающихся в зоне с периодическим радиационным контролем. *Здоровье и окружающая среда* 2014; (24): 262-264.
26. Магомедов Г.О., Зацепилина Н.П., Слепокурова Ю.И., Чешинский В.Л. Экономические и социальные аспекты развития инновационных технологий в области индустрии школьного питания. *Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания* 2015; (4): 90-97.
27. Мамедова Н.И. Роль современного учебного оборудования и электронных ресурсов в когнитивном развитии учащихся. *Балтийский гуманитарный журнал* 2016; (4): 261-263.
28. Маркова А.И. Школы здоровья и здоровье школьников (аналитический обзор). *Гигиена и санитария* 2013; (3): 60-66.
29. Могильный М.П., Валентинова Н.И., Шарова Т.Н. Современные требования к организации питания школьников. *Успехи современной науки* 2017; (11): 38-45.
30. Моисеев А.М. Формирование культуры здорового питания у обучающихся и их родителей. *Академический вестник* 2013; (3): 4-11.
31. Мордвинова И.В. Содержательные основы здоровьесберегающего воспитания в школах Польши. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта* 2013; (11): 104-110. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2013.11.105.p104-110
32. Перекусихин М.В., Васильев В.В. Школьное питание как фактор формирования здоровья учащихся. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2015; (2): 113-114.

33. Петренко А.В., Горева Е.А., Зуев А.А., Баженова А.А. Формирование культуры здорового питания в образовательных учреждениях городской и сельской местности Южно-Уральского региона. *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение (вып.3)* 2014; (4): 91-95.
34. Петченко В.И., Алимарданова М.К., Петченко А.А. Пищевая ценность функциональных продуктов для школьного питания. *Международный научный журнал "Инновационная наука"* 2015; (5): 123-128.
35. Попадука Л.А. Взаимодействие семьи и школы по организации здорового питания младших школьников. *Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы* 2016; (3): 52-57.
36. Попов В.Г., Калманович С.А. Современные методы обогащения кулинарной продукции на территории школьного пищеблока. *Новые технологии* 2012; (2): 41-47.
37. Поткина О.В., Горюнова С.В. Проблемы обеспечения безопасного питания учащихся в образовательных учреждениях. *Вестник РУДН. Серия Экология и безопасность жизнедеятельности* 2012; (3): 84-93.
38. Салдан И.П., Филиппова С.П., Турчанинов Д.В., Околелова О.В., Вильмс Е.А. Гигиеническая оценка эффективности региональной программы модернизации школьного питания в Алтайском крае. *Гигиена и санитария* 2014; (4): 95-100.
39. Синицын В.И. Состояние и перспективы реконструкции систем отопления и вентиляции в школах города Москвы. *Экология и строительство* 2015; (3): 4-8.
40. Сухарева Л.М. Актуальные проблемы гигиены и охраны здоровья детей и подростков в развитии научной платформы "Профилактическая среда". *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2015; (3): 10-12.
41. Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В. Гигиеническая оценка питания и физического развития детей, находящихся в школе-интернате. *Здоровье и образование в XXI веке* 2016; (11): 93-97.
42. Устинова Г.Н. Практика реализации модели "Школа здоровья". *Педагогическое образование и наука* 2012; (10): 28-32.
43. Федюкина Г. Современное освещение школ. *Energy Bulletin* 2012; (14): 62-68.
44. Храмцов П.И. Школьные проекты формирования единой профилактической среды на основе системной интеграции двигательной активности в образовательный процесс (научный обзор). *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья* 2016; (3): 34-40.
45. Хребтова А.Ю., Горева Е.А., Петренко А.В. Стереотипы питания детей в школьных коллективах. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта* 2015; (4): 190-196.
46. Цицикашвили К.П. Проблема организации школьного питания в современной школе (сравнительный анализ России и Франции). *Молодёжь и наука: актуальные проблемы педагогики и психологии* 2017; (2): 220-225.
47. Цицикашвили К.П., Кремень С.А. Организация питания в сельских школах как фактор сохранения здоровья детей. *Учитель и время* 2017; (12): 241-247.
48. Шеметова Е.В., Бойцова Т.М. Питание школьников Приморского края: современное состояние, качество и мониторинг. *Техника и технология пищевых производств* 2017; (2): 112-118.
49. Abizari A., Buxton C., Kwara L., Mensah-Homiah J., Armar-Klemesu M., Brouwer D.I. School feeding contributes to micronutrient adequacy of Ghanaian schoolchildren. *British Journal of Nutrition* 2014; (112): 1019-1033. doi: 10.1017/S0007114514001585

50. Ahn S., Fedewa A.L. A meta-analysis of the relationship between children's physical activity and mental health. *Journal of Pediatric Psychology* 2011; (36): 385–397. doi:10.1093/jpepsy/jsq107
51. Berg V., Saliassi E., Jolles J., de Groot R.H.M., Chinapaw M.J.M., Singh A.S. Exercise of varying durations: no acute effects on cognitive performance in adolescents. *Frontiers in Neuroscience* 2018; (12): Article 672. doi: 10.3389/fnins.2018.00672
52. Best C., Neufingerl N., Del Rosso J.M., Transler C., Briel T., Osendarp S. Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? *Nutrition Reviews* 2011; (69): 186-204.
53. Bruselius-Jensen M., Bonde A.H. IMOVE. Teacher's guide. Health Promotion Research, Steno diabetes centre, 2015.
54. Chang Y., Chu C., Wang C., Wang Y., Song T., Tsai C., Etnier J.L. Dose-response relation between exercise duration and cognition. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2015; (47): 159-165. doi: 10.1249/MSS.0000000000000383.
55. De Greef J.W., Bosker R.J., Oosterlaan J., Visscher C., Hartman E. Effects of physical activity on executive functions, attention and academic performance in preadolescent children: a meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2017; (21): 501-507. doi:10.1016/j.jsams.2017.09.595
56. De Gier B., Ponce M.C., Perignon M., Fiorentino M., Khov K. et. al. Micronutrient-fortified rice can increase hookworm infection risk: a cluster randomized trial. *PLoS ONE* 2016; (11): e0145351. doi: 10.1371/journal.pone.0145351
57. Fiorentino M., Perignon M., Kuong K., de Groof R. et. al. Effect of multi-micronutrient-fortified rice on cognitive performance depends on premix composition and cognitive function tested: results of an effectiveness study in Cambodian schoolchildren. *Public Health Nutrition* 2017; (21): 1-12. doi: 10.1017/S1368980017002774
58. Gauci D., Gauci C., Gilson A.M., Pisani E. A whole school approach to a healthy lifestyle: healthy eating and physical activity. Ministry for education and employment (Malta), 2015.
59. Hanson K.L., Olson C.M. School meals participation and weekday dietary quality were associated after controlling for weekend eating among U.S. schoolchildren aged 6 to 17 years. *The Journal of Nutrition* 2013; (143): 714-721. doi: 10.3945/jn.112.170548
60. Huo J., Sun J., Huang J., Wang J., Li W., Wang B. School food fortification improves nutrition status of students of poor migrant. *Journal of Food and Nutritional Disorders* 2014; (3:2): 8 pp. doi: 10.4172/2324-9323.1000133
61. Jones S. How does classroom composition affect learning outcomes in Ugandan primary schools? *International Journal of Educational Development* 2016; (48): 66-78. doi:10.1016/j.ijedudev.2015.11.010
62. Kelly P., Matthews A., Foster C. Young and physically active: a blueprint for making physical activity appealing to youth. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2012.
63. Lubans D., Richards J., Hillman C., Faulkner G. et. al. Physical activity for cognitive and mental health in youth: a systematic review of mechanisms. *Pediatrics* 2016; (138): e20161642. doi: 10.1542/peds.2016-1642
64. Majgaard K., Mingat A. Education in Sub-Saharan Africa: a comparative analysis. Washington, D.C.: World Bank, 2012.
65. Mullender-Wijnsma M. J., Hartman E., de Greef J.W., Doolaard S., Bosker R.J., Visscher C. Physically active math and language lessons improve academic achievement: a cluster randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; (137): e20152743. doi: 10.1542/peds.2015-2743

66. National Nutrition Council. Eating and learning together – recommendations for school meals. Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy, Helsinki, Finland, 2017.
67. Nkhoma O.W.W. Early-stage primary schoolchildren attending a school in the Malawian school feeding program (SFP) have better reversal learning and lean muscle mass growth than those attending a non-SFP school. *The Journal of Nutrition* 2013; (143): 1324-1330. doi:10.3945/jn.112.171280
68. Pinkaew S., Winichagoon P., Hurrell R.F., Wegmuller R. Extruded rice grains fortified with zinc, iron and vitamin A increase zinc status of Thai school children when incorporated into a school lunch program. *The Journal of Nutrition* 2013; (143): 362-368. doi:10.3945/jn.112.166058
69. Schmidt M., Benzing V., Kamer M. Classroom-based physical activity breaks and children's attention: cognitive engagement works! *Frontiers in Psychology* 2016; (7): Article1474. doi:10.3389/fpsyg.2016.01474
70. Schranz N.K., Olds T., Boyd R., Evans J. et. al. Results from Australia's 2016 report card on physical activity for children and youth. *Journal of Physical Activity and Health* 2016; (13): 87-94. doi: 10.1123/jpah.2016-0345
71. Sørensen L.B., Dyssegaard C.B., Damsgaard C.T., Petersen R.A. et. al. The effects of Nordic school meals on concentration and school performance in 8- to 11-year-old children in OPUS School Meal Study: a cluster-randomized, controlled, cross-over trial. *British Journal of Nutrition* 2015; (113): 1280-1291. doi: 10.1017/S0007114515000033
72. Sperotto F., Brachi S., Vittadello F., Zulian F. Musculoskeletal pain in schoolchildren across puberty: a 3-year follow-up study. *Pediatric Rheumatology* 2015; (13): 16. doi:10.1186/s12969-015-0014-z
73. Thankachan P., Rah J.H., Thomas T., Selvam S. et. al. Multiple micronutrient-fortified rice affects physical performance and plasma vitamin B-12 and homocysteine concentrations of Indian school children. *The Journal of Nutrition* 2012; (142): 846-852. doi:10.3945/jn.111.149021
74. Tremblay M.S., Warburton D.E.R., Janssen I., Paterson D.H. et al. New Canadian physical activity guidelines. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 2011; (36): 36-46. doi:10.1139/H11-009

School of the Future: New Methods of Creating Healthy Educational Environment

Ashina M. V.

PhD, Assistant Professor, Chair for Hygiene

Kiseleva A. S.

PhD, Assistant, Chair for Hygiene

Kovalchuk S. N.

Assistant, Chair for Hygiene

Ashina E. Y.

Student, Medical Faculty

Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

Corresponding Author: Ashina Ekaterina Yurievna, **e-mail:** ashina.ekaterina@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Constant search for new healthcare technologies and their integration in educational system helps to save and improve children's health, decrease prevalence of school-associated diseases and increase back-up capabilities of their body. The aim of the study is to determine modern methods for creation of healthy educational environment. Scientific reports of national and foreign researchers for the period from 2011 to 2018 have been analyzed. As a result, principal healthcare technologies for modern school have been determined. The problems of their implementation were indicated. Some perspectives for wider implementation of healthcare technologies, their finetuning according to the type of school and search for the most valid efficiency evaluation methods are presented.

Keywords: healthcare technologies, healthy educational environment, innovation, physical activity, school meals

References

1. Avetisjan Z.E., Maksimov O.L., Burja E.Ju., Dobaeva N.M., Smol'janinova L.P. Gigienicheskaja ocenka pitaniya sel'skih i gorodskih shkol'nikov [Hygienic evaluation of rural and urban schoolchildren nutrition]. *Profilakticheskaja medicina i klinicheskaja medicina* [Preventive and clinical medicine] 2014; (4): 30-35. (In Russ.)
2. Al'sheva N.I., Kurguzova K.S. Sovremennoe sostojanie shkol'nogo pitaniya na primere municipal'nogo unitarnogo predpriyatija "Kombinat shkol'nogo pitaniya №1" municipal'nogo obrazovanija gorod Krasnodar [Current state school meals for example municipal unitary enterprises "Kombinat shkol'nogo pitania №1" Krasnodar city municipality]. *Nauchnye trudy KubGTU* [Collected papers of KubGTU] 2017; (14): 26 – 32. (In Russ.)
3. Artjuhova S.I., Tetjusheva I.F. Biotehnologija zernjonogo tvoroga dlja shkol'nogo pitaniya [Biotechnology for the production of functional organic food products for nutrition students]. *Dinamika sistem, mehanizmov i mashin* [Dynamics of Systems, Mechanisms and Machines] 2014; (6): 66-68. (In Russ.)
4. Ahmetshina R.A., Ahmetzjanova G.Ja., Kuchimova N.A., Bajkina I.M. Ob organizacii pitaniya obuchajushhihsja v sel'skih shkolah na primere Nurimanovskogo rajona [On catering services in country schools by the example of Nurimanovsky district]. *Bashkirskij jekologicheskij vestnik* [Ecological bulletin of Bashkortostan] 2012; (3): 7-10. (In Russ.)
5. Bednyh B.S., Evdokimov I.A. Modelirovanie uglevodnogo sostava v produktah detskogo pitaniya: nauchnye i prakticheskie aspekty [Tailoring of the carbohydrate's composition in the baby foods. Scientific and practical aspects]. *Molochnaja promyshlennost'* [Milk industry] 2015; (9): 50-52. (In Russ.)
6. Berinskaja I.V., Cjerjendorzh Zh. Zdorov'esberezhenie v shkolah Mongolii: opyt jemiricheskogo issledovanija [Health protecting in Mongolian schools: the experience of empirical studies]. *Azimut nauchnyh issledovanii: pedagogika i psihologija* [Course of scientific investigation: pedagogy and psychology] 2016; (1): 17-19. (In Russ.)
7. Besedina A.A. Eetapy razvitija seti shkol' zdorov'ja v Evrope [The stages of development of health schools net in Europe]. *Nauka i shkola* [Science and school] 2013; (4): 184-187. (In Russ.)
8. Buzinov R.V., Averina E.A., Ungurjanu T.N. Vlijanie uslovij obrazovatel'noj sredy na sostojanie zdorov'ja detej doskol'nogo i shkol'nogo vozrasta na territorii Arhangel'skoj oblasti [Effect of the educational environment on children's health at preschool and school age in the Arkhangelsk region]. *Analiz riska zdorov'ju* [Health risk analysis] 2015; (3): 27-32. (In Russ.)
9. Bulychева E.V. Gigienicheskaja harakteristika faktorov vnutrishkol'noj sredy obrazovatel'nyh uchrezhdenij innovacionnogo tipa [The hygienic characteristic of factors of the intraschool environment, educational institutions of innovative type]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Orenburg state university] 2011; (16): 248-250. (In Russ.)

10. Gerasimova N.Ju., Magzumova N.V. Mjasorastitel'nye rublenye polufabrikaty iz mjasa strausa dlja pitaniya shkol'nikov [Ostrich meat semiproductions for school meals]. *Izvestija VUZov. Pishhevaja tehnologija [Reports of university. Nutrition technology]* 2011; (4): 28-29. (In Russ.)
11. Gerasimova N.Ju., Kovtun T.V. Vozmozhnosti rasshirenija assortimenta mjasorastitel'nyh produktov funkcional'noj napravlenosti dlja detej shkol'nogo vozrasta [Expansion range of functional meat-and-vegetable products for school age children nutrition]. *Izvestija VUZov. Pishhevaja tehnologija [Reports of university. Nutrition technology]* 2012; (5-6): 68-70. (In Russ.)
12. Gorelova Zh.Ju. Problemy organizacii i dal'nejšie perspektivy razvitiya shkol'nogo pitaniya v Rossijskoj Federacii [Problems of organization and further perspectives for development of school meals in the Russian Federation]. *Voprosy dietologii [Dietology questions]* 2015; (1): 62-66. (In Russ.)
13. Grashhenkov D.V., Kokoreva L.A., Chugunova O.V. Rasshirenie assortimenta produkcii dlja pitaniya shkol'nikov (na primere Sverdlovskoj oblasti) [Expansion range of products for school meals (Sverdlovsk region example)]. *Racional'noe pitanie, pishhevyje dobavki i biostimulyatory [Healthy nutrition, nutrition additives and biostimulators]* 2016; (1): 48-52. (In Russ.)
14. Grevcova E.A., Safonkin S.V. Sostojanie organizacii pitaniya detej i podrostkov Rjazanskoj oblasti: regional'nyj opyt i perspektivy [The condition of children and teenager's nutrition organization in Ryazan region: regional experience and prospects]. *Rossijskij mediko-biologičeskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [Russian medico-biological bulletin by I.P. Pavlov]* 2013; (1): 78-82. (In Russ.)
15. Dubel' E.V., Fedotov D.M., Kulibina O.V. Gigieničeskaja ocenka primeneniya rasshirennogo dvigatel'nogo rezhima v obrazovatel'nyh uchrezhdenijah [Hygienic assessment of conditions of organization and effectiveness of educational program with advanced propulsion mode in primary school]. *Medicinskij alfavit [Medical alphabet]* 2016; (32): 46-49. (In Russ.)
16. Ivanova V.N., Tihonov D.A., Tatochenko A.L. Klaster "Social'noe pitanie – Moskva": vozmozhnosti sovershenstvovanija shkol'nogo pitaniya [Cluster "Moscow Social Food": the possibility of improving school nutrition]. *Voprosy ekonomiki i prava [Problems of economics and law]* 2016; (8): 45-50. (In Russ.)
17. Isaev V.A., Simonenko S.V., Antipova T.A., Felik S.V., Novikova I.I. Puti sovershenstvovanija doškol'nogo i shkol'nogo pitaniya i ukreplenija zdorov'ja detej [Steps of improving nutrition in school]. *Pishhevaja promyšlennost' [Nutrition industry]* 2017; (7): 43-45. (In Russ.)
18. Karmanova Zh.A., Mazhenova R.B., Iskazhimova A.K., Sulejmenova S.Y., Satybaldina R.B. O realizacii zdorov'esberegajushhih tehnologij v obrazovatel'nom processe [Health care technologies in education]. *European Researcher* 2014; (66): 89-94. (In Russ.)
19. Kuchma V.R., Tkachuk E.A., Efimova N.V. Gigieničeskaja ocenka intensivizacii učeбноj dejatel'nosti v sovremennyh uslovijah [Hygienic assessment of the intensification of educational activity of children in modern conditions]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja [Problems of school and university medicine and health]* 2015; (1): 4-11. (In Russ.)
20. Kuchma V.R. 2018-2027 gody – desjatiletie detstva v Rossii: celi, zadachi i ozhidaemye rezul'taty v sfere zdorov'esberezhenija obučajushhihsja [Years 2018-2027 – decade of childhood in Russia: goals, objectives and expected results in the sphere of health saving of students]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja [Problems of school and university medicine and health]* 2017; (3): 4-14. (In Russ.)
21. Kuchma V.R. Vyzovy XXI veka: gigieničeskaja bezopasnost' detej v izmenjajushhejsja srede [Problems of XXI century: hygienic safety of children in changeable conditions]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja [Problems of school and university medicine and health]* 2016; (3): 4-22. (In Russ.)
22. Kuchma V.R., Gorelova Zh.Ju., Solov'eva Ju.V., Letuchaja T.A., Plac-Koldobenko A.N., Uglov S.Ju. Nauchnoe obosnovanie i razrabotka variantov shkol'nogo menju (12 dnevyh sutočnyh racionov) s učetom domashnego pitaniya. Osnovnye principy, osobennosti i preimushhestva [Scientific substantiation and working out of a school

menu options (12-day daily rations), taking into account domestic supply. The basic principles, features and benefits]. *Evrazijskoe nauchnoe ob'edinenie [Eurasia scientific community]* 2017; (3): 71-77. (In Russ.)

23. Kuchma V.R., Suhareva L.M., Teksheva L.M., Stepanova M.I., Sazanjuk Z.I. Gigienicheskie aspekty primenenija svetodiodnyh istochnikov sveta dlja obshhego osveshhenija v shkolah [Hygienic problems of LED lights usage in school]. *Gigiena i sanitarija [Hygiene and sanitation]* 2013; (5): 27-31. (In Russ.)

24. Lavinskij H.H., Bacukova N.L., Borisevich Ja.N. Nutritivnaja podderzhka processov rosta i razvitija detej. Formirovanie zdorov'ja podrastajushhego pokolenija [Nutrition support for growth and development in children. Growing generation health formation]. *Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda [Health and environment]* 2017; (27): 78-81. (In Russ.)

25. Ljah M.A., Proshina Ju.E., Zambrzhickij O.N. Gigienicheskaja ocenka dopolnitel'nogo pitaniya shkol'nikov, obuchajushhihsja v zone s periodicheskim radiacionnym kontrolem [Hygienic assessment of supplementary feeding for pupils studying in the zone with periodic radiation monitoring]. *Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda [Health and environment]* 2014; (24): 262-264. (In Russ.)

26. Magomedov G.O., Zacepilina N.P., Slepokurova Ju.I., Cheshinskij V.L. Ekonomicheskie i social'nye aspekty razvitija innovacionnyh tehnologij v oblasti industrii shkol'nogo pitaniya [Economic and social aspects of development innovative technologies in the field of industry school meals]. *Tehnologii pishhevoj i pererabatyvajushhej promyshlennosti APK – produkty zdorovogo pitaniya [Nutrition industry technology – healthy food]* 2015; (4): 90-97. (In Russ.)

27. Mamedova N.I. Rol' sovremennogo uchebnogo oborudovanija i jelektronnyh resursov v kognitivnom razvitii uchashhihsja [The role of the modern educational equipment and electronic resources in the cognitive development of students]. *Baltijskij gumanitarnyj zhurnal [Baltic humanities journal]* 2016; (4): 261-263. (In Russ.)

28. Markova A.I. Shkoly zdorov'ja i zdorov'e shkol'nikov (analiticheskij obzor) [Health promoting schools and health of schoolchildren (Analytical review)]. *Gigiena i sanitarija [Hygiene and sanitation]* 2013; (3): 60-66. (In Russ.)

29. Mogil'nyj M.P., Valentinova N.I., Sharova T.N. Sovremennye trebovanija k organizacii pitaniya shkol'nikov [Modern requirements of nutrition in school]. *Uspehi sovremennoj nauki [Achievements of modern science]* 2017; (11): 38-45. (In Russ.)

30. Moiseev A.M. Formirovanie kul'tury zdorovogo pitaniya u obuchajushhihsja i ih roditelej [Culture of nutrition for schoolchildren and their parents]. *Akademicheskij vestnik [Academic bulletin]* 2013; (3): 4-11. (In Russ.)

31. Mordvinova I.V. Soderzhatel'nye osnovy zdorov'esberegajushhego vospitanija v shkolah Pol'shi [Content bases for health saving education at Polish schools]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta [Scientific reports of P.F. Lesgaft university]* 2013; (11): 104 – 110. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2013.11.105.p104-110 (In Russ.)

32. Perekusihin M.V., Vasil'ev V.V. Shkol'noe pitanie kak faktor formirovanija zdorov'ja uchashhihsja [School meals as a factor of formation of health of students]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki [Bulletin of Ural's medical academic science]* 2015; (2): 113-114. (In Russ.)

33. Petrenko A.V., Goreva E.A., Zuev A.A., Bazhenova A.A. Formirovanie kul'tury zdorovogo pitaniya v obrazovatel'nyh uchrezhdenijah gorodskoj i sel'skoj mestnosti Juzhno-Ural'skogo regiona [Healthy nutrition in urban and rural educational establishments in Juzhno-Ural region]. *Vestnik Cheljabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdavoohranenie (vyp.3) [Bulletin of Chelyabinsk state university. Education and health (vol.3)]* 2014; (4): 91-95. (In Russ.)

34. Petchenko V.I., Alimardanova M.K., Petchenko A.A. Pishhevaja cennost' funkcional'nyh produktov dlja shkol'nogo pitaniya [Nutrition value of functional products for school meals]. *Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal "Innovacionnaja nauka" [International scientific journal "Innovative science"]* 2015; (5): 123-128. (In Russ.)

35. Popaduka L.A. Vzaimodejstvie sem'i i shkoly po organizacii zdorovogo pitaniya mladshih shkol'nikov [Interaction of a family and schools on healthy eating of younger schoolchildren]. *Racional'noe pitanie, pishhevye dobavki i biostimulyatory* [Healthy nutrition, nutrition additives and biostimulators] 2016; (3): 52-57. (In Russ.)
36. Popov V.G., Kalmanovich S.A. Sovremennye metody obogashheniya kulinarnoj produkcii na territorii shkol'nogo pishhebloka [Modern methods of fortification food in school]. *Novye tehnologii* [New technology] 2012; (2): 41-47. (In Russ.)
37. Potkina O.V., Gorbnova S.V. Problemy obespecheniya bezopasnogo pitaniya uchashhihsja v obrazovatel'nyh uchrezhdenijah [Problems of providing safe meals for students in educational institutions]. *Vestnik RUDN. Serija Ekologija i bezopasnost' zhiznedejatel'nosti* [Bulletin of RUDN. Ecology and safety of life] 2012; (3): 84-93. (In Russ.)
38. Saldan I.P., Filippova S.P., Turchaninov D.V., Okolelova O.V., Vil'ms E.A. Gigienicheskaja ocenka effektivnosti regional'noj programmy modernizacii shkol'nogo pitaniya v Altajskom krae [Hygienic evaluation of the efficacy of the regional program of the modernization of school meals (example of the Altai Region)]. *Gigiena i sanitarija* [Hygiene and sanitation] 2014; (4): 95-100. (In Russ.)
39. Sinicyn V.I. Sostojanie i perspektivy rekonstrukcii sistem otopenija i ventiljacii v shkolah goroda Moskvy [Air-thermal systems in Moscow school]. *Jekologija i stroitel'stvo* [Ecology and construction] 2015; (3): 4-8. (In Russ.)
40. Suhareva L.M. Aktual'nye problemy gigieny i ohrany zdorov'ja detej i podrostkov v razvitii nauchnoj platformy "Profilakticheskaja sreda" [Actual problems of children hygiene in development of scientific platform "Preventive environment"]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja* [Problems of school and university medicine and health] 2015; (3): 10-12. (In Russ.)
41. Tarmaeva I.Ju., Efimova N.V. Gigienicheskaja ocenka pitaniya i fizicheskogo razvitija detej, nahodjashhihsja v shkole-internate [Hygienic assessment of nutrition and physical development of children, located in boarding school]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Health and education in XXI century] 2016; (11): 93-97. (In Russ.)
42. Ustinova G.N. Praktika realizacii modeli "Shkola zdorov'ja" [Practice of "Health school" model implementation]. *Pedagogicheskoe obrazovanie i nauka* [Pedagogic education and science] 2012; (10): 28-32. (In Russ.)
43. Fedjukina G. Sovremennoe osveshhenie shkol' [Modern lighting in school]. *Energy Bulletin* 2012; (14): 62-68. (In Russ.)
44. Hramcov P.I. Shkol'nye proekty formirovaniya edinoj profilakticheskoy sredy na osnove sistemnoj integracii dvigatel'noj aktivnosti v obrazovatel'nyj process (nauchnyj obzor) [School projects of the formation of united preventive environment based on the system integratoin of physical activity in the educational process (scientific review)]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja* [Problems of school and university medicine and health] 2016; (3): 34-40. (In Russ.)
45. Hrebtova A.Ju., Goreva E.A., Petrenko A.V. Stereotipy pitaniya detej v shkol'nyh kolektivah [Stereotypes of the children nutrition at school associations]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta* [Scientific reports of P.F. Lesgaft university] 2015; (4): 190-196. (In Russ.)
46. Cicikashvili K.P. Problema organizacii shkol'nogo pitaniya v sovremennoj shkole (sravnitel'nyj analiz Rossii i Francii) [The problem of school nutrition organization in modern school (comparative analysis of Russia and France)]. *Molodjzh' i nauka: aktual'nye problemy pedagogiki i psihologii* [Young people and science: actual problems of pedagogy and psychology] 2017; (2): 220-225. (In Russ.)
47. Cicikashvili K.P., Kremen' S.A. Organizacija pitaniya v sel'skih shkolah kak faktor sohraneniya zdorov'ja detej [Organization of catering services in rural schools as a factor of preservation of health of children]. *Uchitel' i vremja* [Teacher and time] 2017; (12): 241-247. (In Russ.)

48. Shemetova E.V., Bojcova T.M. Pitanie shkol'nikov Primorskogo kraja: sovremennoe sostojanie, kachestvo i monitoring [Nutrition of schoolchildren in Primorski area: modern condition, quality and monitoring]. *Tehnika i tehnologija pishhevyh proizvodstv [Technique and technology of nutrition industry]* 2017; (2): 112-118. (In Russ.)
49. Abizari A., Buxton C., Kwara L., Mensah-Homiah J., Armar-Klemesu M., Brouwer D.I. School feeding contributes to micronutrient adequacy of Ghanaian schoolchildren. *British Journal of Nutrition* 2014; (112): 1019-1033. doi: 10.1017/S0007114514001585
50. Ahn S., Fedewa A.L. A meta-analysis of the relationship between children's physical activity and mental health. *Journal of Pediatric Psychology* 2011; (36): 385-397. doi: 10.1093/jpepsy/jsq107
51. Berg V., Saliassi E., Jolles J., de Groot R.H.M., Chinapaw M.J.M., Singh A.S. Exercise of varying durations: no acute effects on cognitive performance in adolescents. *Frontiers in Neuroscience* 2018; (12): Article 672. doi: 10.3389/fnins.2018.00672
52. Best C., Neufingerl N., Del Rosso J.M., Transler C., Briel T., Osendarp S. Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? *Nutrition Reviews* 2011; (69): 186-204.
53. Bruselius-Jensen M., Bonde A.H. IMOVE. Teacher's guide. Health Promotion Research, Steno diabetes centre, 2015.
54. Chang Y., Chu C., Wang C., Wang Y., Song T., Tsai C., Etnier J.L. Dose-response relation between exercise duration and cognition. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2015; (47): 159-165. doi: 10.1249/MSS.0000000000000383.
55. De Greef J.W., Bosker R.J., Oosterlaan J., Visscher C., Hartman E. Effects of physical activity on executive functions, attention and academic performance in preadolescent children: a meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2017; (21): 501-507. doi:10.1016/j.jsams.2017.09.595
56. De Gier B., Ponce M.C., Perignon M., Fiorentino M., Khov K. et. al. Micronutrient-fortified rice can increase hookworm infection risk: a cluster randomized trial. *PLoS ONE* 2016; (11): e0145351. doi: 10.1371/journal.pone.0145351
57. Fiorentino M., Perignon M., Kuong K., de Groof R. et. al. Effect of multi-micronutrient-fortified rice on cognitive performance depends on premix composition and cognitive function tested: results of an effectiveness study in Cambodian schoolchildren. *Public Health Nutrition* 2017; (21): 1-12. doi: 10.1017/S1368980017002774
58. Gauci D., Gauci C., Gilson A.M., Pisani E. A whole school approach to a healthy lifestyle: healthy eating and physical activity. Ministry for education and employment (Malta), 2015.
59. Hanson K.L., Olson C.M. School meals participation and weekday dietary quality were associated after controlling for weekend eating among U.S. schoolchildren aged 6 to 17 years. *The Journal of Nutrition* 2013; (143): 714-721. doi: 10.3945/jn.112.170548
60. Huo J., Sun J., Huang J., Wang J., Li W., Wang B. School food fortification improves nutrition status of students of poor migrant. *Journal of Food and Nutritional Disorders* 2014; (3:2): 8 pp. doi: 10.4172/2324-9323.1000133
61. Jones S. How does classroom composition affect learning outcomes in Ugandan primary schools? *International Journal of Educational Development* 2016; (48): 66-78. doi:10.1016/j.ijedudev.2015.11.010
62. Kelly P., Matthews A., Foster C. Young and physically active: a blueprint for making physical activity appealing to youth. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2012.
63. Lubans D., Richards J., Hillman C., Faulkner G. et. al. Physical activity for cognitive and mental health in youth: a systematic review of mechanisms. *Pediatrics* 2016; (138): e20161642. doi: 10.1542/peds.2016-1642

64. Majgaard K., Mingat A. Education in Sub-Saharan Africa: a comparative analysis. Washington, D.C.: World Bank, 2012.
65. Mullender-Wijnsma M.J., Hartman E., de Greef J.W., Doolaard S., Bosker R.J., Visscher C. Physically active math and language lessons improve academic achievement: a cluster randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; (137): e20152743. doi: 10.1542/peds.2015-2743
66. National Nutrition Council. Eating and learning together – recommendations for school meals. Juvenes Print – Suomen Yliopistopain Oy, Helsinki, Finland, 2017.
67. Nkhoma O.W.W. Early-stage primary schoolchildren attending a school in the Malawian school feeding program (SFP) have better reversal learning and lean muscle mass growth than those attending a non-SFP school. *The Journal of Nutrition* 2013; (143): 1324-1330. doi:10.3945/jn.112.171280
68. Pinkaew S., Winichagoon P., Hurrell R.F., Wegmuller R. Extruded rice grains fortified with zinc, iron and vitamin A increase zinc status of Thai school children when incorporated into a school lunch program. *The Journal of Nutrition* 2013; (143): 362-368. doi:10.3945/jn.112.166058
69. Schmidt M., Benzing V., Kamer M. Classroom-based physical activity breaks and children's attention: cognitive engagement works! *Frontiers in Psychology* 2016; (7): Article 1474. doi:10.3389/fpsyg.2016.01474
70. Schranz N. K., Olds T., Boyd R., Evans J. et. al. Results from Australia's 2016 report card on physical activity for children and youth. *Journal of Physical Activity and Health* 2016; (13): 87-94. doi: 10.1123/jpah.2016-0345
71. Sørensen L.B., Dyssegaard C.B., Damsgaard C.T., Petersen R.A. et. al. The effects of Nordic school meals on concentration and school performance in 8- to 11-year-old children in OPUS School Meal Study: a cluster-randomised, controlled, cross-over trial. *British Journal of Nutrition* 2015; (113): 1280-1291. doi: 10.1017/S0007114515000033
72. Sperotto F., Brachi S., Vittadello F., Zulian F. Musculoskeletal pain in schoolchildren across puberty: a 3-year follow-up study. *Pediatric Rheumatology* 2015; (13): 16. doi:10.1186/s12969-015-0014-z
73. Thankachan P., Rah J.H., Thomas T., Selvam S. et. al. Multiple micronutrient-fortified rice affects physical performance and plasma vitamin B-12 and homocysteine concentrations of Indian school children. *The Journal of Nutrition* 2012; (142): 846-852. doi:10.3945/jn.111.149021
74. Tremblay M.S., Warburton D.E.R., Janssen I., Paterson D.H. et al. New Canadian physical activity guidelines. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 2011; (36): 36-46. doi:10.1139/H11-009

Морфологические и биофизические методы в диагностике меланом

Епишкина А. А.

аспирант, кафедра патологической анатомии

Залетина А. В.

студентка, педиатрический факультет

Чилипенко А. С.

студентка, педиатрический факультет

Мартусевич А. К.

д.б.н., руководитель, лаборатория медицинской биофизики

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Автор для корреспонденции: Мартусевич Андрей Кимович; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В настоящее время распространенность и выявляемость меланомы, как и других онкологических заболеваний, имеет тенденцию к нарастанию. В связи с интенсивностью течения заболевания злокачественные новообразования кожи имеют неблагоприятный прогноз и возрастающее число летальных исходов. Это обуславливает потребность в разработке и внедрении новых методов диагностики. В связи с этим целью данного обзора является систематизация представлений об инструментальной диагностике меланомы. В настоящее время существует достаточно большое количество методов верификации меланом, однако большинство из них – морфологические и/или основанные на привлечении дорогостоящего уникального оборудования. Это минимизирует перспективы их использования в качестве скрининговой технологии. Именно решению данной задачи служит новый диагностический метод – ближнепольное резонансное СВЧ-зондирование кожи, для которого продемонстрирована высокая диагностическая информативность в купе с быстротой проведения исследования и мобильностью комплекса.

Ключевые слова: меланома, диагностика, инструментальные методы, ближнепольное резонансное СВЧ-зондирование

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-68-81

Для цитирования: Епишкина А. А., Залетина А. В., Чилипенко А. С., Мартусевич А. К. Морфологические и биофизические методы в диагностике меланом. *Медицина* 2019; 7(3): 68-81

В настоящее время распространенность и выявляемость меланомы, как и других онкологических заболеваний, имеет тенденцию к нарастанию. В связи с интенсивностью течения заболевания злокачественные новообразования кожи имеют неблагоприятный прогноз и возрастающее число летальных исходов. Это обуславливает потребность в разработке и внедрении новых методов диагностики. В связи с этим целью данного обзора является систематизация представлений об инструментальной диагностике меланомы.

Из применяемых в выявлении меланомы современных диагностических технологий можно выделить следующие: иммуногистохимию, оптическую когерентную томографию, fish-методику, дерматоскопию, конфокальную микроскопию, радиоизотопное исследование, полимеразную цепную реакцию, диагностику с использованием радиоактивного фосфора и др.

Одним из наиболее часто используемых методов диагностики меланомы является дерматоскопия – неинвазивный метод, для которого используется ручное увеличительное оптическое устройство, подавляющее свет отражением рогового слоя, путем жидкого погружения, либо поляризацией поперечного света [1]. История этого метода начинается с 1663 года, когда Дж.К. Колхаус провел исследование кровеносных сосудов ногтевого ложа с помощью микроскопа. Лишь в 1920 году был введен термин «дерматоскоп». При этом только с 1970 года этот метод стал общепризнанным вследствие своей эффективности при проведении дифференциальной диагностики пигментных образований кожи [2]. Метод основан на определении характера пигментации и выявлении поражений меланоцитов (образование сетей, глобул, точек), вследствие чего используется при дифференцировке доброкачественных и злокачественных поражений на основе определенных алгоритмов [3,4].

В 1987 году был создан первый дифференциально-диагностический алгоритм, основанный на изучении различий доброкачественных и злокачественных опухолей кожи [2]. На современном этапе используется достаточно большое количество способов дифференциации меланомы от доброкачественных поражений: CASH – метод (С – цвет, А – архитектура, S – симметрия и Н – однородность), метод Мензи (11 дерматоскопических признаков), правило семи признаков, анализ структуры и ABCD – метод [3,5]. Самым первым стал ABCD – метод, в ходе которого у опухоли оценивается: А – асимметрия, В – неравномерность границ, С – цвет, D – диаметр, после чего подсчитывается общее число значений, которое сравнивается с контрольными цифрами [6]. Достаточно важным преимуществом данного метода является сокращение времени диагностики и получение достоверного дифференциального диагноза без проведения дополнительных процедур [7]. В ходе рандомизированного исследования, организованного дерматологами-дерматоскопистами, было выявлено снижение ненужных биопсий на 42% с помощью дерматоскопии по сравнению с визуальным исследованием невооруженным глазом [8]. Кроме того, в настоящее время разрабатываются программы, позволяющие иметь аналог такого устройства в своем мобильном телефоне и других девайсах, чтобы проводить самодиагностику, однако существенным минусом является потеря качества разрешения изображения [9,10].

Таким образом, дерматоскопия является одним из базовых методов первичной диагностики меланомы, однако эффективность использования этого метода напрямую зависит от опыта врача и длительности работы с данным прибором, что позволяет характеризовать метод как достаточно субъективный [11]. Более того, данный метод не способен обнаруживать меланому на ранней стадии [3,12].

Некоторые из перечисленных проблем решает цифровой дерматоскоп, который чаще всего применяется в настоящее время. На ранних стадиях меланомы может не иметь характерных особенностей. Именно в этом на помощь приходит последовательная цифровая дерматоскопия, которая проводится путем визуализации поражения с заданными временными интервалами. Таким образом, предоставляется информация о динамических изменениях пигментированного кожного дефекта [13]. В зависимости от числа кожных поражений различают короткосрочную (одно атипичное повреждение) и долгосрочную цифровую дерматоскопию (большое количество невусов). Эти методики позволяют наблюдать дефекты необходимое количество раз за определенный период времени [14,15]. Кроме того, сейчас используется двухступенчатый метод цифрового наблюдения, включающий в себя совместное использование цифровой дерматоскопии и метода фотографии всего тела, последний из которых заключается в фотографировании тела пациента и выделении наиболее подозрительных невусов и родинок, за которыми устанавливается постоянный контроль. Через определенное время (полгода, год) процедуру повторяют [16,17].

Одним из самых первых и общепризнанных методов диагностики является гистологическое исследование иссеченного образца. При гистологии важно определить такие параметры, как форма роста, клеточный вариант, наличие/отсутствие пигмента, толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, изъязвление, митотический индекс, сосудистая (ангиолимфатическая) инвазия, выраженность лимфоидной инфильтрации, спонтанная регрессия, наличие сателлитов и/или транзитных метастазов, предсуществующего невуса, «чистота» краев резекции удаленного лоскута кожи с опухолью [18]. Это и лечебная, и диагностическая процедура одновременно, так опухоль иссекается в пределах здоровых тканей путем эксцизионной биопсии. Данный способ отличается практически 100%-ной достоверностью результата, поэтому неотъемлемо используется во врачебной практике при диагностике меланомы [19]. Однако в некоторых случаях биопсию с последующим гистологическим исследованием не всегда удобно применить, если у пациента обнаружено большое количество подозрительных пигментных новообразований, либо новообразований, удаление которых связано с формированием значительного косметического или функционального дефекта. Например, примером этого служат случаи первично-множественной меланомы у пациентов с синдромом множественных диспластических невусов, пациенты с FAMMM-синдромом, с гигантскими невусами, с меланомами лицевых локализаций, а также сложные случаи атипичных беспигментных меланом [20].

Широко применяется в практике метод иммуногистохимии, основателем которого является Albert H. Coons. В 1941 году он вместе с коллегами впервые провёл мечение антител флюоресцентным красителем. В дальнейшем метод был модифицирован, и уже в 1974 году Taylor произвёл иммуногистохимический анализ тканей, залитых в парафин [35,36]. В настоящее время иммуногистохимия является важным методом диагностики и используется для определения наличия белков, связанных с канцерогенезом. В случае наличия меланомы обнаруживаются белки Ki-67, S100 и HMB-45. Кроме того, данный

метод позволяет определить новые белковые маркеры и оценить их диагностическое значение [37,38]. В последние годы также применяется тестирование на мутации генов NRAS и BRAF с помощью иммуногистохимии. Наличие данных мутаций учитывается при выборе препаратов химиотерапии [39,40].

Иммуногистохимия позволяет дифференцировать невус и меланому, что способствует постановке точного диагноза даже на ранних стадиях [41]. Однако исследования показывают, что в клетках могут присутствовать «дикие» BRAF мутации, не связанные с опухолевым процессом, поэтому необходима доработка данного метода или подтверждение диагноза другими способами [42,43]. Тем не менее, маркеры, позволяющие точно оценить пролиферативную активность опухолевых клеток, не прибегая к анализу расширенной панели антител, до сих пор не найдены. Именно поэтому высока актуальность поиска новых маркеров [44].

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) является одним из наиболее современных методов дифференциальной диагностики меланомы и доброкачественной меланоцитарной опухоли. Данный метод основан на использовании ДНК-проб, меченных флуоресцентной меткой [45,46]. В случае меланомы наиболее информативными являются тесты на экспрессию генов 6p25, 11q13, 8q24, и 9p21/CEP9 [47]. ДНК-пробы позволяют с высокой точностью выявить геномные aberrации в клетках опухоли, что позволяет говорить о достоверности полученного результата [47]. Однако, так как с помощью FISH-теста рассматривают только часть патологических ядер в опухолевом очаге, чувствительность этого метода колеблется в пределах от 43 до 100%, поэтому данный метод не стоит рассматривать как основной в постановке диагноза. В настоящее время ведутся исследования по нахождению наиболее оптимальных критериев данного теста, чтобы увеличить его чувствительность и специфичность [48,49].

Также важно рассмотреть один из оптических методов диагностики кожных опухолей – конфокальную микроскопию (КМ), которая является прижизненным (*in vivo*) неинвазивным методом диагностики, позволяющим получить изображения слоев эпидермиса и поверхностной части дермы, с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии [21,22]. КМ является важным дифференциально-диагностическим методом выявления меланомы [23,24].

Основным принципом КМ является использование точечного источника света, который плотно фокусируется на определенной точке ткани. Свет отражают некоторые тканевые структуры из-за вариации показателей преломления в коже. В частности, меланин, гидратированный коллаген и кератин являются высокоотражающими компонентами кожи, которые на изображениях КМ выглядят ярче, чем окружающие структуры [25]. У данного способа есть два неоспоримых преимущества – возможность получения прижизненного изображения на клеточном уровне и демонстрация изображения в 4-х измерениях (высота, ширина, глубина, время) [22]. Однако, как и большинство методов, конфокальная микроскопия требует наличия опытного специалиста для работы с

подобным микроскопом. Кроме того, есть ограничения в оптических возможностях на глубине проникновения более 0,25 мм, а также невозможно получить изображение под сосочком дермы [9].

Одним из новых методов диагностики злокачественных опухолей является спектроскопия Рамана. Данный метод позволяет не только дифференцировать нормальные меланоциты и клетки меланомы, но и выявить степень некроза клеток, а также определить восприимчивость клеток опухоли к химиотерапевтическим препаратам [50,51]. В основе спектроскопии Рамана лежит способность тканей к рассеиванию монохроматического света, полученные лучи направляют на светофильтр, с помощью которого их делят на слабые и интенсивные, слабые рамановские лучи направляют на детектор с целью фиксации их частоты [52,53]. Главными преимуществами данного метода являются неинвазивность и получение результата в реальном времени, что крайне важно для ранней диагностики злокачественных новообразований кожи [54]. С другой стороны, как самостоятельный метод диагностики спектроскопия Рамана не используется, так как возможности метода не до конца изучены, в связи с чем большинство специалистов отдают своё предпочтение инвазивным методам [55].

Нельзя оставить без внимания также метод УЗИ-диагностики. Широкое внедрение в практику эхографии и сонографии с применением высокочастотных линейных датчиков (с частотой сканирования 7-30 МГц) позволяет получить достаточно подробную информацию о первичном очаге и глубине инвазии по Бреслоу [26,27]. Также отмечена ценность сосудистых режимов доплерографии – цветового и энергетического картирования кровотока при меланоме [28].

Данным методом проводят оценку дифференцировки слоев кожи, их толщины, эхоструктуры, экзогенности, сосудистого рисунка, оценивают регионарные лимфатические узлы для исключения метастатического поражения [29]. Однако работы по изучению сонографической визуализации меланомы кожи немногочисленны и результаты исследований противоречивы [30]. Вместе с тем, как и дерматоскопия, УЗИ является достаточно субъективным методом обследования, и врач, проводящий диагностику с помощью него, должен быть достаточно опытен [3].

Еще одним достаточно новым способом диагностики меланомы является оптическая когерентная томография (ОКТ), которая долгое время использовалась только в офтальмологии [31], и лишь в 1997 зарекомендовала себя в дерматологии. ОКТ – это неинвазивный метод визуализации, основанный на принципе оптической интерферометрии с использованием источника инфракрасного излучения [32,33].

Меланоцитарные поражения характеризуются изменениями структуры сосудов, лежащих на разных уровнях кожного покрова, поэтому пораженные сосуды лучше оцениваются в горизонтальных сечениях в совокупности с 3D-реконструкцией, чего позволяет добиться ОКТ. В отличие от ранее приведенных оптических методов, ОКТ расширяет поле

исследования за счет трехмерного изображения ткани, что позволяет провести более подробный анализ тканевых структур, диагностика осуществляется в реальном времени и при достаточно высокой скорости сканирования, что безусловно важно для быстрой и качественной диагностики. [11,34,35] Однако разрешения ОКТ недостаточно, чтобы выявить морфологию отдельных клеток. Данный метод больше подходит для плоских поражений, поскольку гистопатологические структуры в гиперкератотических поражениях более сложно выявить. Кроме того, глубина визуализации ограничивается 0,2 мм [3,9].

В настоящее время ведутся активные исследования по разработке и внедрению метода резонансного ближнепольного СВЧ-зондирования для дифференцировки новообразований кожи. Данный метод основан на измерении диэлектрической проницаемости и проводимости биологических тканей. По данным предварительных исследований, эффективная диэлектрическая проницаемость у здоровой кожи почти в 2 раза превышает таковую у меланомы [57,58]. Преимуществами метода СВЧ-зондирования являются неинвазивность и получение достоверного результата в реальном времени [58]. Использование этого метода значительно упростит процесс диагностики меланомы и сделает его менее затратным.

Заключение

В целом, в настоящее время существует достаточно большое количество методов верификации меланом, однако большинство из них – морфологические и/или основанные на привлечении дорогостоящего уникального оборудования. Это минимизирует перспективы их использования в качестве скрининговой технологии. Именно решению данной задачи и служит новый диагностический метод – ближнепольное резонансное СВЧ-зондирование кожи, для которого продемонстрирована высокая диагностическая информативность в купе с быстротой проведения исследования и мобильностью комплекса.

Литература

1. Trommel L., Devleesschauwer B., Beutels P. et al. Selective Use of Sequential Digital Dermoscopy Imaging Allows a Cost Reduction in the Melanoma Detection Process: A Belgian Study of Patients with a Single or a Small Number of Atypical Nevi. *Sequential Digital Dermoscopy Imaging Lowers Melanoma Detection Costs*. 2014; 9 (10): e109339.
2. Соколов Д.В., Махсон А.Н., Демидов Л.В. с соавт. Дерматоскопия (элпилюминисцентная поверхностная микроскопия): in vivo диагностика меланомы кожи (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2008; (5): 63-67.
3. Rigel D.S., Russak J., Friedman R. The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs. *A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60 (5): 301-316.
4. Gallegos-Hernández J.F., Ortiz-Maldonado A.L., Minauro-Munoz G.G. et al. Dermoscopy in cutaneous melanoma. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83(2): 107-111.

5. Carrera C., Marchetti M.A., Dusza S.W. et al. Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi from Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(7): 798-806.
6. Ahnslide I., Bjellerup M., Nilsson F., Nielsen K. Validity of ABCD Rule of Dermoscopy in Clinical Practice. *Acta Dermatol. Venereol.* 2016; 96: 367-362.
7. Carrera C., Segura S., Aguilera P. et al. Dermoscopic Clues for Diagnosing Melanomas That Resemble Seborrheic Keratosis. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(6): 544-551.
8. Herschorn A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. *Canadian Family Physician* 2012; 58: 740-745.
9. Traczyk E.R. Innovations and Developments in Dermatologic Non-invasive Optical Imaging and Potential Clinical Applications. *Acta Dermatol. Venereol.* 2017; 97: 5-13.
10. Pagliarello C., Stanganelli I., Fabrizi G. et al. Digital Dermoscopy Monitoring: Is it Time to Define a Quality Standard? *Acta Dermatol. Venereol.* 2017; 97: 864-865.
11. Herman C. Emerging technologies for the detection of melanoma: achieving better outcomes. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2012; 5: 195-212.
12. Russo T., Piccolo V., Lallas A. Dermoscopy of Malignant Skin Tumours: What's New? *Dermatology* 2017; 233: 64-73.
13. Kraus S.L., Haenssle H.A. Early detection of cutaneous melanoma by sequential digital dermatoscopy (SDD). *Journal of the German society of dermatology* 2013: 509-512.
14. Moscarella E., Tion I., Zalaudek I. et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (2): 247-252.
15. Rinner C., Tschandl P., Sinz C. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. *Journal of the German society of dermatology* 2017; 15 (5): 517-522.
16. Gabriel Salerni, Cristina Carrera, Louise Lovatto, et al. Benefits of total body photography and digital dermoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in high-risk patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013. 67(1): e17-27.
17. Thomas L., Pui S. Dermoscopy, Digital Dermoscopy and Other Diagnostic Tools in the Early Detection of Melanoma and Follow-up of High-risk Skin Cancer Patients. *Acta Dermatol. Venereol.* 2017; 218 (Suppl): 14-21.
18. Вишневская Я.В., Строганова А.М., Сендеров А.И. с соавт. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи. *Сибирский онкологический журнал* 2012; 4: 74-75.
19. Синельников И.Е., Барышников К.А.; Демидов Л.В. Клиническая лекция. Клиническая диагностика меланомы кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2017; 28 (1-2): 68-73.
20. Демидов Л.В., Синельников И.Е., Назарова В.В. с соавт. Ранняя диагностика меланомы кожи: значение и возможности применения дерматоскопии в клинической практике онколога. *Российский онкологический журнал* 2013; 5: 5-11.
21. Pellacani G., De Pace B., Reggiani C. et al. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Experimental dermatology.* 2014; 23 (6): 414-418.
22. Шляхтунов Е.А., Гидранович А.В., Луд Н.Г. с соавт. Рак кожи: современное состояние проблемы. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2014; 13 (3): 20-28.

23. Захаров В.П., Козлов С.В., Морятов А.А. с соавт. Оптические методы для диагностики меланомы кожи. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2013; 15 (4): 120-124.
24. Jain M., Marghoob A.A. Integrating clinical, dermoscopy, and reflectance confocal microscopy findings into correctly identifying a nevoid melanoma. *JAAD case reports* 2017; 3 (6): 505-508.
25. Ahlgrim-Siess V., Laimer M., Rabinovitz H.S. Confocal Microscopy in Skin Cancer. *Current Dermatology Reports* 2018; (7): 105-118.
26. Ключкин И.В., Ключкина Ю.А. Возможности сонографии в диагностике кожных новообразований. *Вестник современной клинической медицины* 2014; 7 (4): 26-29.
27. Czarnecka A., Czarnecki R., Witkiewicz W. et al. Importance of sonography of the skin and subcutaneous tissue in the early diagnosis of melanoma in-transit metastasis with the presentation of two cases. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35(2): 204-207.
28. Максимова Н.А., Позднякова В.В., Курышова М.И. с соавт. Ультразвуковая диагностика меланоцитарных образований кожи. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (3).
29. Макаренко Л.А. Неинвазивная диагностика в дерматологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2013; (2): 40-45.
30. Ulrich J., van Akkooi A.J., Eggermont A.M., Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11 (11): 1693-701.
31. Ghassemi F., Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clinical Ophthalmology* 2018; (12): 207-214.
32. Gambichler T., Pljakic A., Schmitz L. Recent advances in clinical application of optical coherence tomography of human skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; (8): 345-354.
33. Lindsø Andersen P., Olsen J., Friis K.B.E. et al. Vascular morphology in normal skin studied with dynamic optical coherence tomography. *Experimental dermatology* 2018; 7 (11): 1280-1286.
34. Ulrich M., Themstrup L., de Carvalho N. et al. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology* 2016; 232: 298-311.
35. Levin A., Wang K., Markowitz O. et al. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Skin Cancer. *Dermatologic Clinics* 2017; 35 (4): 465-488.
36. Albert A.G. Coons: harnessing the power of the antibody. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (3): 181-182.
37. Hofman F.M., Taylor C.R. Immunohistochemistry. *Curr. Protoc. Immunol.* 2013; 103: Unit 21.4.
38. Lilyquist J., Meyer White K.A., Lee R.J., Philips G.K., Hughes C.R., Torres S.M. Quantitative Analysis of Immunohistochemistry in Melanoma Tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (15): e6432.
39. Ramos-Vara J.A. Principles and methods of immunohistochemistry. *Methods Mol. Biol.* 2011; 691: 83-96.
40. Massi D., Simi L., Sensi E., Baroni G. et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of NRASQ61R mutation in melanoma. *Modern Pathology* 2015; 28: 487-497.
41. Schirosi L., Strippoli S., Gaudio F., Graziano G., Popescu O., Guida M., Simone G., Mangia A. Is immunohistochemistry of BRAF V600E useful as a screening tool and during progression disease of melanoma patients? *BMC Cancer*. 2016; 16: 905.

42. Uguen A., Talagas M., Costa S. et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn. Pathol.* 2015; 10: 195.
43. Bruno W., Martinuzzi C., Andreotti V. et al. Heterogeneity and frequency of BRAF mutations in primary melanoma: Comparison between molecular methods and immunohistochemistry. *Oncotarget* 2017; 8 (5): 8069-8082.
44. Harlé A., Salleron J., Franczak C. et al. Detection of BRAF Mutations Using a Fully Automated Platform and Comparison with High Resolution Melting, Real-Time Allele Specific Amplification, Immunohistochemistry and Next Generation Sequencing Assays, for Patients with Metastatic Melanoma. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0153576.
45. Саламова И.В., Москалева О.Л., Флакс Г.А., Мордовцева В.В. Роль иммуногистохимии в дифференциальной диагностике новообразований кожи меланоцитарного генеза. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2015; (1): 77-83.
46. Kolialexi A., Tsangaris G.T., Kitsiou S., Kanavakis E., Mavrou A. Impact of cytogenetic and molecular cytogenetic studies on hematologic malignancies. *Chang Gung Med J.* 2012; 35 (2): 96-110.
47. DeMarchis E.H., Swetter S.M., Jennings C.D., Kim J. Fluorescence In Situ Hybridization Analysis of Atypical Melanocytic Proliferations and Melanoma in Young Patients. *Pediatr. Dermatol.* 2014; 31 (5): 561-569.
48. Wang L., Rao M., Fang Y. et al. A Genome-Wide High-Resolution Array-CGH Analysis of Cutaneous Melanoma and Comparison of Array-CGH to FISH in Diagnostic Evaluation. *The Journal of Molecular Diagnostic* 2013; 15 (5): 581-592.
49. Minca E.C., Al-Rohil R.N., Wang M. et al. Comparison between melanoma gene expression score and fluorescence in situ hybridization for the classification of melanocytic lesions. *Modern Pathology* 2016; 29: 832-843.
50. Uguen A., Uguen M., Talagas M. et al. Fluorescence in situ hybridization testing of chromosomes 6, 8, 9 and 11 in melanocytic tumors is difficult to automate and reveals tumor heterogeneity in melanomas. *Oncol Lett.* 2016; 12 (4): 2734-2741.
51. Bodanese B., Silveira F.L., Zângaro R.A. et al. Discrimination of Basal Cell Carcinoma and Melanoma from Normal Skin Biopsies In Vitro Through Raman Spectroscopy and Principal Component Analysis. *Photomed. Laser Surg.* 2012; 30 (7): 381-387.
52. Brauchle E., Noor S., Holtorf E., Garbe C., Schenke-Layland K., Busch C. Raman spectroscopy as an analytical tool for melanoma research. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014; 39 (5): 636-645.
53. Lui H., Zhao J., McLean D., Zeng H. Real-time Raman Spectroscopy for In Vivo Skin Cancer Diagnosis. *Cancer research* 2012; 72 (10): 2491-500.
54. Richters R.J.H., Falcone D., Uzunbajakava N.E. et al. Sensitive Skin: Assessment of the Skin Barrier Using Confocal Raman Microspectroscopy. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2017; 30 (1): 1-12.
55. Kourkoumelis N., Balatsoukas I., Moulia V. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (7): 14554-14570.
56. de Oliveira A.F., de Abranches Oliveira Santos I.D., Cartaxo S.B. et al. Differential diagnosis in primary and metastatic cutaneous melanoma by FT-Raman spectroscopy. *Acta Cir. Bras.* 2010; 25 (5): 434-9.
57. Богомолова Е.Б., Мартусевич А.К., Клеменова И.А., Янин Д.В., Галка А.Г. Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозировании развития патологических рубцов. *Медицина* 2017; (3): 58-75.

58. Мартусевич А.К., Янин Д.В., Богомолова Е.Б., Галка А.Г., Клеменова И.А., Костров А.В. Возможности и перспективы применения СВЧ-томографии в оценке состояния кожи. *Биомедицинская радиоэлектроника* 2017; (12): 3-12.

Morfological and Biophysical Methods of Melanoma Diagnostics

Epishkina A. A.

Postgraduate, Chair for Pathological Anatomy

Zaletina A. V.

Student, Faculty of Pediatrics

Chilipenok A. S.

Student, Faculty of Pediatrics

Martusevich A. K.

Doctor of Biology, Head, Laboratory for Medical Biophysics

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding Author: Martusevich Andrew; **e-mail:** cryst-mart@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Currently, the prevalence and detection of melanoma, as well as other forms of cancer, tends to increase. Due to the intensity of the disease, malignant skin tumors have an unfavorable treatment prognosis and cause an increasing number of deaths. This necessitates the development and implementation of new diagnostic methods. In this regard, the purpose of this review is to systematize ideas about the instrumental diagnosis of melanoma. Currently, there are quite a few methods of melanoma verification, but most of them are morphological and/or based on the use of expensive unique equipment. This minimizes the prospects of their use as a screening technology. The solution of this problem may be a new diagnostic method based on near-field resonance microwave sensing of the skin, which demonstrated high diagnostic informativity, together with the speed of the study and the mobility of the complex.

Key words: melanoma, diagnostics, instrumental examination, near-field resonance microwave sensing

References

1. Trommel L., Devleesschauwer B., Beutels P. et al. Selective Use of Sequential Digital Dermoscopy Imaging Allows a Cost Reduction in the Melanoma Detection Process: A Belgian Study of Patients with a Single or a Small Number of Atypical Nevi. *Sequential Digital Dermoscopy Imaging Lowers Melanoma Detection Costs*. 2014; 9 (10): e109339.
2. Sokolov D.V., Mahson A.N., Demidov L.V. et al. Dermatоскопия (ehlpilyuminiscentnaya poverhnostnaya mikroskopiya): in vivo diagnostika melanomy kozhi (obzor literatury). [Dermatoscopy (Epiluminescent surface microscopy): in vivo diagnostics of skin melanoma. Review]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal [Siberian Oncology Journal]* 2008; (5): 63-67. (In Russ.)
3. Rigel D.S., Russak J., Friedman R. The Evolution of Melanoma Diagnosis: 25 Years Beyond the ABCDs. *A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60 (5): 301-316.

4. Gallegos-Hernández J.F., Ortiz-Maldonado A.L., Minauro-Munoz G.G. et al. Dermoscopy in cutaneous melanoma. *Cirugía y Cirujanos*. 2015; 83 (2): 107-111.
5. Carrera C., Marchetti M.A., Dusza S.W. et al. Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi from Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2016; 152 (7): 798-806.
6. Ahnlied I., Bjellerup M., Nilsson F., Nielsen K. Validity of ABCD Rule of Dermoscopy in Clinical Practice. *Acta Dermatol. Venereol*. 2016; 96: 367-362.
7. Carrera C., Segura S., Aguilera P. et al. Dermoscopic Clues for Diagnosing Melanomas That Resemble Seborrheic Keratosis. *JAMA Dermatol*. 2017; 153 (6): 544-551.
8. Herschorn A. Dermoscopy for melanoma detection in family practice. *Canadian Family Physician* 2012; 58: 740-745.
9. Traczyk E.R. Innovations and Developments in Dermatologic Non-invasive Optical Imaging and Potential Clinical Applications. *Acta Dermatol. Venereol*. 2017; 97: 5-13.
10. Pagliarello C., Stanganelli I., Fabrizi G. et al. Digital Dermoscopy Monitoring: Is it Time to Define a Quality Standard? *Acta Dermatol. Venereol*. 2017; 97: 864-865.
11. Herman C. Emerging technologies for the detection of melanoma: achieving better outcomes. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2012; 5: 195-212.
12. Russo T., Piccolo V., Lallas A. Dermoscopy of Malignant Skin Tumours: What's New? *Dermatology* 2017; 233: 64-73.
13. Kraus S.L., Haenssle H.A. Early detection of cutaneous melanoma by sequential digital dermatoscopy (SDD). *Journal of the German society of dermatology* 2013: 509-512.
14. Moscarella E., Tion I., Zalaudek I. et al. Both short-term and long-term dermoscopy monitoring is useful in detecting melanoma in patients with multiple atypical nevi. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2017; 31 (2): 247-252.
15. Rinner C., Tschandl P., Sinz C. Long-term evaluation of the efficacy of digital dermatoscopy monitoring at a tertiary referral center. *Journal of the German society of dermatology* 2017; 15 (5): 517-522.
16. Gabriel Salerni, Cristina Carrera, Louise Lovatto, et al. Benefits of total body photography and digital dermoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in high-risk patients. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013. 67 (1): e17-27.
17. Thomas L., Pui S. Dermoscopy, Digital Dermoscopy and Other Diagnostic Tools in the Early Detection of Melanoma and Follow-up of High-risk Skin Cancer Patients. *Acta Dermatol. Venereol*. 2017; 218 (Suppl): 14-21.
18. Vishnevskaya Ya.V., Stroganova A.M., Senderov A.I. et al. Sovremennaya gistologicheskaya, immunogistohimicheskaya i molekulyarno-geneticheskaya diagnostika melanomy kozhi [Modern histological, immunohistochemical and molecular diagnostics of skin melanoma]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal [Siberian Oncology Journal]* 2012; 4: 74-75. (in Russ.)
19. Sinel'nikov I.E., Baryshnikov K.A.; Demidov L.V. Klinicheskaya diagnostika melanomy kozhi [Clinical diagnostics of skin melanoma]. *Vestnik RONG im. N.N. Blohina [Bulletin of RONG]* 2017; 28 (1-2): 68-73. (in Russ.)
20. Demidov L.V., Sinel'nikov I.E., Nazarova V.V. et al. Rannyya diagnostika melanomy kozhi: znachenie i vozmozhnosti primeneniya dermatoskopii v klinicheskoy praktike onkologa [Early diagnostics of skin melanoma: importance and possibilities in oncological practice]. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal [Russian Oncology Journal]* 2013; 5: 5-11. (in Russ.)

21. Pellacani G., De Pace B., Reggiani C. et al. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Experimental dermatology*. 2014; 23 (6): 414-418.
22. Shlyahunov E.A., Gidranovich A.V., Lud N.G. et al. Rak kozhi: sovremennoe sostoyanie problemy [Skin cancer: current state of the problem]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of Vitebsk state medical university]* 2014; 13 (3): 20-28. (in Russ.)
23. Zaharov V.P., Kozlov S.V., Moryatov A.A. s soavt. Opticheskie metody dlya diagnostiki melanomy kozhi [Optic methods for diagnostics of skin melanoma]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [News of Samara scientific center of RAS]*. 2013; 15 (4): 120-124. (in Russ.)
24. Jain M., Marghoob A.A. Integrating clinical, dermoscopy, and reflectance confocal microscopy findings into correctly identifying a nevoid melanoma. *JAAD case reports* 2017; 3 (6): 505-508.
25. Ahlgrim-Siess V., Laimer M., Rabinovitz H.S. Confocal Microscopy in Skin Cancer. *Current Dermatology Reports* 2018; (7): 105-118.
26. Klyushkin I.V., Klyushkina Yu.A. Vozmozhnosti sonografii v diagnostike kozhnykh novoobrazovaniy [Possibilities of sonography in diagnostics of skin neoplasias]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]* 2014; 7 (4): 26-29. (in Russ.)
27. Czarnecka A., Czarnecki R., Witkiewicz W. et al. Importance of sonography of the skin and subcutaneous tissue in the early diagnosis of melanoma in-transit metastasis with the presentation of two cases. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35(2): 204-207.
28. Maksimova N.A., Pozdnyakova V.V., Kuryshova M.I. et al. Ul'trazvukovaya diagnostika melanocitarnykh obrazovaniy kozhi [Ultrasound diagnostics of skin melanocyte structures]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]* 2015; (3): 182. (in Russ.)
29. Makarenko L.A. Neinvazivnaya diagnostika v dermatologii [Non-invasive diagnostics in dermatology]. *Rossiiskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases]* 2013; (2): 40-45. (in Russ.)
30. Ulrich J., van Akkooi A.J., Eggermont A.M., Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11 (11): 1693-701.
31. Ghassemi F., Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clinical Ophthalmology* 2018; (12): 207-214.
32. Gambichler T., Pljakic A., Schmitz L. Recent advances in clinical application of optical coherence tomography of human skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; (8): 345-354.
33. Lindsø Andersen P., Olsen J., Friis K.B.E. et al. Vascular morphology in normal skin studied with dynamic optical coherence tomography. *Experimental dermatology*. 2018; 7 (11): 1280-1286.
34. Ulrich M., Themstrup L., de Carvalho N. et al. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology* 2016; 232: 298-311.
35. Levin A., Wang K., Markowitz O. et al. Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Skin Cancer. *Dermatologic Clinics* 2017; 35 (4): 465-488.
36. Albert A.G. Coons: harnessing the power of the antibody. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (3): 181-182.
37. Hofman F.M., Taylor C.R. Immunohistochemistry. *Curr. Protoc. Immunol.* 2013; 103: Unit 21.4.
38. Lilyquist J., Meyer White K.A., Lee R.J., Philips G.K., Hughes C.R., Torres S.M. Quantitative Analysis of Immunohistochemistry in Melanoma Tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (15): e6432.

39. Ramos-Vara J.A. Principles and methods of immunohistochemistry. *Methods Mol. Biol.* 2011; 691: 83-96.
40. Massi D., Simi L., Sensi E., Baroni G. et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of NRASQ61R mutation in melanoma. *Modern Pathology* 2015; 28: 487-497.
41. Schirosi L., Strippoli S., Gaudio F., Graziano G., Popescu O., Guida M., Simone G., Mangia A. Is immunohistochemistry of BRAF V600E useful as a screening tool and during progression disease of melanoma patients? *BMC Cancer*. 2016; 16: 905.
42. Uguen A., Talagas M., Costa S. et al. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn. Pathol.* 2015; 10: 195.
43. Bruno W., Martinuzzi C., Andreotti V. et al. Heterogeneity and frequency of BRAF mutations in primary melanoma: Comparison between molecular methods and immunohistochemistry. *Oncotarget* 2017; 8 (5): 8069-8082.
44. Harlé A., Salleron J., Franczak C. et al. Detection of BRAF Mutations Using a Fully Automated Platform and Comparison with High Resolution Melting, Real-Time Allele Specific Amplification, Immunohistochemistry and Next Generation Sequencing Assays, for Patients with Metastatic Melanoma. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153576.
45. Salamova I.V., Moskaleva O.L., Flaks G.A., Mordovceva V.V. Rol' immunogistohimii v differencial'noj diagnostike novoobrazovaniy kozhi melanocitarnogo geneza [Role of immunohistochemistry in differential diagnostics of skin melanocyte neoplasias]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunity pathology, allergology and infectology]* 2015; (1): 77-83. (in Russ.)
46. Kolialexi A., Tsangaris G.T., Kitsiou S., Kanavakis E., Mavrou A. Impact of cytogenetic and molecular cytogenetic studies on hematologic malignancies. *Chang Gung Med J.* 2012; 35 (2): 96-110.
47. DeMarchis E.H., Swetter S.M., Jennings C.D., Kim J. Fluorescence In Situ Hybridization Analysis of Atypical Melanocytic Proliferations and Melanoma in Young Patients. *Pediatr. Dermatol.* 2014; 31 (5): 561-569.
48. Wang L., Rao M., Fang Y. et al. A Genome-Wide High-Resolution Array-CGH Analysis of Cutaneous Melanoma and Comparison of Array-CGH to FISH in Diagnostic Evaluation. *The Journal of Molecular Diagnostic* 2013; 15 (5): 581-592.
49. Minca E.C., Al-Rohil R.N., Wang M. et al. Comparison between melanoma gene expression score and fluorescence in situ hybridization for the classification of melanocytic lesions. *Modern Pathology* 2016; 29: 832-843.
50. Uguen A., Uguen M., Talagas M. et al. Fluorescence in situ hybridization testing of chromosomes 6, 8, 9 and 11 in melanocytic tumors is difficult to automate and reveals tumor heterogeneity in melanomas. *Oncol Lett.* 2016; 12 (4): 2734-2741.
51. Bodanese B., Silveira F.L., Zângaro R.A. et al. Discrimination of Basal Cell Carcinoma and Melanoma from Normal Skin Biopsies in Vitro Through Raman Spectroscopy and Principal Component Analysis. *Photomed. Laser Surg.* 2012; 30 (7): 381-387.
52. Brauchle E., Noor S., Holtorf E., Garbe C., Schenke-Layland K., Busch C. Raman spectroscopy as an analytical tool for melanoma research. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014; 39 (5): 636-645.
53. Lui H., Zhao J., McLean D., Zeng H. Real-time Raman Spectroscopy for In Vivo Skin Cancer Diagnosis. *Cancer research* 2012; 72 (10).
54. Richters R.J.H., Falcone D., Uzunbajakava N.E. et al. Sensitive Skin: Assessment of the Skin Barrier Using Confocal Raman Microspectroscopy. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2017; 30 (1): 1-12.

55. Kourkoumelis N., Balatsoukas I., Moulia V. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (7): 14554-14570.
56. de Oliveira A.F., de Abranches Oliveira Santos I.D., Cartaxo S.B. et al. Differential diagnosis in primary and metastatic cutaneous melanoma by FT-Raman spectroscopy. *Acta Cir. Bras.* 2010; 25 (5): 434-9.
57. Bogomolova E.B., Martusevich A.K., Klemenova I.A., Yanin D.V., Galka A.G. Primenenie sovremennyh metodov vizualizatsii v ocenke sostoyaniya i prognozirovani razvitiya patologicheskikh rubcov [The use of modern methods of visualization in estimation and prognosis of generation of pathological scars]. *Medicina [Medicine]* 2017; (3): 58-75. (in Russ.)
58. Martusevich A.K., Yanin D.V., Bogomolova E.B., Galka A.G., Klemenova I.A., Kostrov A.V. Vozmozhnosti i perspektivy primeneniya SVCH-tomografii v ocenke sostoyaniya kozhi [The possibilities and perspectives of the use of microwave tomography in skin state estimation]. *Biomedicinskaya radioelektronika [Biomedical radioelectronics]* 2017; (12): 3-12. (in Russ.)

Опыт проведения диспансеризации у отдельных групп взрослого населения на примере Урюпинского района в 2013-17г.г.

Вишнякова Н. А.

к.м.н., заведующая

Поликлиника № 2, ГБУЗ МО Мытищинская ГKB, Мытищи, Московская область

Информация об авторе: Вишнякова Н.А., ORCID 0000-0001-9111-9645

Автор для корреспонденции: Вишнякова Нелли Анатольевна; **e-mail:** Nelli.vishnyakova76@mail.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Основными причинами смертности населения во всех экономически развитых странах мира и странах с переходной экономикой являются хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ). Проведение диспансеризации населения направлено на раннее, своевременное выявление факторов риска (ФР) развития ХНИЗ. Доказано, что путем уменьшения распространенности факторов риска возможно снизить смертность от ХНИЗ в среднем на 55%. За пятилетний период нашей работы случаи с наличием двух ФР и более составили максимальный показатель – от 58,2 до 76,3% от общего количества обследованных лиц, ФР нерациональное питание от 45,5 до 66,6% случаев, ФР избыточная масса тела от 15,8 до 55,1%, недостаточная физическая активность от 17,3 до 30,7%, ожирение от 15,2 до 25,6% случаев. С наименьшими процентами встречаются ФР: табакокурение – от 6,8 до 24%, гиперхолестеринемия от 3,2 до 8,5%, высокое артериальное давление (АД) – от 0,84 до 6,7%, гипергликемия – от 0,49 до 5,8%, подозрение на употребление и зависимость от алкоголя, наркотических и психотропных средств колеблется от 0,05 до 1,4% случаев. Диагностировано 1232 ХНИЗ, что составило 2% случаев от общего количества обследованных.

Ключевые слова: диспансеризация определенных групп взрослого населения, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, сердечно-сосудистая патология

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-82-91

Для цитирования: Вишнякова Н. А. Опыт проведения диспансеризации у отдельных групп взрослого населения на примере Урюпинского района в 2013-17гг. *Медицина* 2019; 7(3): 82-91

Введение

Демографическая ситуация, состояние здоровья населения в нашей стране подчеркивают значимость и необходимость проведения работы по диспансеризации граждан.

Порядок диспансеризации направлен на диагностирование заболеваний, от которых выше смертность и инвалидизация населения. Прежде всего, это сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолегочные заболевания, сахарный диабет. Также выявляются лица, страдающие туберкулезом, злоупотребляющие алкоголем, курением табака,

наркотическими средствами и другими психоактивными веществами [1]. В развитых странах в 21 веке (по данным исследования ВОЗ) 80% смертей будут связаны с четырьмя группами неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) [2].

Исторически, диспансерный метод в РФ пережил ряд этапов своего развития. Ранее проходила всеобщая ежегодная диспансеризация населения (приказ МЗ СССР от 30.05.1986 г. № 770), которая оказалась недостаточно эффективной, затратной и к ее проведению не привлекался участковый врач [3].

С 2006 года проводилась дополнительная диспансеризация работающего населения, при которой отсутствовал динамический контроль за лицами с выявленными заболеваниями. Осуществлялись осмотры по производственному принципу, что приводило к нарушению преемственности между врачами узких специальностей и врачами первичного звена [4].

С 2013 года в стране введена широкомасштабная диспансеризация всего населения, позволяющая диагностировать факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на ранних стадиях, своевременно принимать меры по лечению, в т.ч. и в рамках высокотехнологической медицинской помощи. За 2013-2017 годы ежегодно проходит диспансеризацию 30-33% граждан от всего населения страны в соответствии с Порядками прохождения, утвержденными приказами МЗ РФ [5,6,7,8]. Участковый врач (фельдшер, врач общей практики (ВОП)) является координатором и ответственным лицом за полученные в ходе диспансеризации результаты.

Цель работы

Определить факторы риска (ФР), ХНИЗ впервые диагностированные при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения в районе.

Материалы и методы

В нашей стране принцип приоритета профилактики в сфере охраны здоровья закреплён Федеральным Законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Фундаментальную роль в формировании структур медицинской профилактики и организации профилактики ХНИЗ на уровне первичной медико-санитарной помощи играет приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 N 543н [9]. Им регламентируется организация и проведение мероприятий по пропаганде здорового образа жизни (ЗОЖ), раннему выявлению ХНИЗ и ФР их развития, оказанию медицинской

помощи пациентам по медикаментозной и немедикаментозной коррекции выявленных ФР, диспансерное наблюдение за лицами с высоким риском развития ХНИЗ.

В Урюпинском районе Волгоградской области система здравоохранения представлена государственным бюджетным учреждением здравоохранения Урюпинская центральная районная больница им. В.Ф. Жогова с зоной обслуживания: 25 сельских поселений и городской округ. По уровню оказания медико-санитарной помощи населению ЛПУ является учреждением второго уровня. Амбулаторная медико-санитарная помощь осуществляется специалистами районной поликлиники для взрослых, сельских амбулаторий, фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП).

С целью исполнения ФЗ, приказов МЗ РФ [5,6,7,9], для проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров в районной поликлинике был организован кабинет медицинской профилактики. Также программа диспансеризации была реализована и в ЛПУ, территориально расположенных на периферии района (сельские амбулатории, ФАПы). Приказом главного врача ежегодно утверждался алгоритм и маршрутизация пациентов, назначались ответственные сотрудники.

Диспансеризация проводилась в два этапа 1 раз в три года, лицам в возрасте от 21 года до 99 лет.

Мероприятия, проводимые на первом этапе: анкетирование, антропометрия; сбор анамнеза, оценка жалоб; направление на клинико-диагностическое исследование (в том числе электрокардиографическое), на консультацию к узким специалистам в соответствии с перечнем обследования по поло-возрастной принадлежности; заключительный осмотр участкового терапевта, определение факторов риска, группы здоровья, индивидуальное профилактическое консультирование.

Факторы риска можно разделить на две группы: изменяемые (модифицируемые) и неизменяемые (немодифицируемые) [10].

Первый этап диспансеризации считался завершенным в случае выполнения не менее 85% от объема обследований, установленного для данного возраста и пола.

Использовались следующие критерии для установления группы здоровья:

I группа здоровья – лица, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, отсутствуют факторы риска развития таких заболеваний или имеются указанные факторы риска при низком или среднем абсолютном сердечно-сосудистом риске и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний);

II группа здоровья – лица, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, но имеются факторы риска развития таких заболеваний при высоком или очень высоком абсолютном сердечно-сосудистом риске, а также граждане, у которых выявлено ожирение и (или) гиперхолестеринемия с уровнем общего холестерина 8 ммоль/л и более, и (или) лица курящие более 20 сигарет в день, и (или) лица с выявленным риском пагубного потребления алкоголя и (или) риском потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний);

IIIa группа здоровья – лица, имеющие хронические неинфекционные заболевания, требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также пациенты с подозрением на наличие этих заболеваний (состояний), нуждающиеся в дополнительном обследовании;

IIIб группа здоровья – лица, не имеющие хронические неинфекционные заболевания, но требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по поводу иных заболеваний, а также с подозрением на наличие этих заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании и диспансерному наблюдению [7].

Затем, в зависимости от полученных результатов, пациенту проводилось групповое/индивидуальное консультирование по выявленным ФР, либо он направлялся на второй этап диспансеризации.

За период 2013-2017г.г. в ЛПУ проведена диспансеризация 62344 лицам. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Количество обследованных лиц в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения в 2013-17гг.

Обследовано Человек (п)	2013год	2014год	2015год	2016год	2017год	ИТОГО
	11809	13022	13011	12850	11652	62344

Результаты

Обследованием с периодичностью 1 раз в три года за пятилетний период проведения всеобщей диспансеризации охвачено все взрослое население района.

По результатам обследования лица, завершившие диспансеризацию, распределились по группам здоровья следующим образом: первая группа здоровья за пятилетний период

составила от 21,6 до 29,2% от общего числа обследованных, вторая группа от 7,8% до 15%. Наиболее многочисленной была третья группа здоровья – от 58,7 до 65,4%. В нее вошли пациенты, уже имеющие в анамнезе заболевания, требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, а также лица с подозрением на наличие заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании. Результаты анкетирования и обследования распределили ФР следующим образом (таблица 2).

Таблица 2. Распределение факторов риска у граждан, прошедших диспансеризацию

Фактор риска	2013г. n/%	2014г. n/%	2015г. n/%	2016г. n/%	2017г. n/%
Табакокурение	1133 /9,6	892 /6,8	3119 /23,9	2188/17	1640/14
Повышенное АД	801/ 6,7	110/ 0,84	130 /0,99	243/1,8	146/1,2
Избыточная масса тела	2230/18,8	2068/15,8	2979/22,8	4471/34,7	6425/55,1
Ожирение	2002/16,7	3094/23,7	1986/15,2	2980/23,1	2983/25,6
Гиперхолестеринемия	819/6,9	739 /5,6	1113/8,5	414/3,2	548/4,7
Гипергликемия	78/0,6	65 /0,49	175/1,3	747/5,8	677/5,8
Недостаточная физическая активность	3629/30,7	2243 /17,3	2379/18,2	3800/29,5	2873/24,6
Нерациональное питание	7478/63,3	6377 /49	5530/45,5	8418/65,5	7767/66,6
Два и более факторов риска	6879 /58,2	8502 /65,2	8847/68	8995/70	8893/76,3
Подозрение на зависимость от алкоголя, наркотиков и психотропных средств	132/ 1,12	7 /0,05	18 /0,1	14/0,1	17/0,14

За пятилетний период работы случаи с наличием двух ФР и более составили максимальный показатель – от 58,2 до 76,3% от общего количества обследованных лиц, ФР «нерациональное питание» от 45,5 до 66,6% случаев, ФР «избыточная масса тела» от 15,8 до 55,1%, «недостаточная физическая активность» от 17,3 до 30,7%, «ожирение» от 15,2 до 25,6% случаев. С наименьшими процентами встречаются ФР: «табакокурение» – от 6,8 до 24%, «гиперхолестеринемия» от 3,2 до 8,5%, «высокое артериальное давление» (АД) – от 0,84 до 6,7%, «гипергликемия» – от 0,49 до 5,8%, «подозрение на употребление и зависимость от алкоголя, наркотических и психотропных средств» колеблется от 0,05 до 1,4% случаев.

За пять лет диагностировано 1232 ХНИЗ, что составило 2% случаев от общего количества обследованных. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Количество впервые диагностированных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) по результатам диспансеризации

Впервые диагностированные ХНИЗ	2013 чел./%	2014 чел./%	2015 чел./%	2016 чел./%	2017 чел./%
БСК	170	172	236	90	80
Онкопатология	11	30	55	52	120
Сахарный диабет	12	17	46	44	65
ХОБЛ	0	2	16	13	14
Итого/%	193/1,6	221/1,7	340/2,6	199/1,5	279/2,4
ВСЕГО	1232/2%				

По первичной диагностике наибольшие показатели занимают болезни системы кровообращения (БСК), затем онкопатология и впервые выявленный сахарный диабет, следующую позицию занимает хроническая обструктивная болезнь легких. Рост первичной выявляемости онкопатологии за 2015-17 г.г. связан с тем, что с июня 2014 года в двух сельских участковых больницах и амбулаториях организовано четыре смотровых кабинета с целью увеличения охвата сельского населения первичными онкологическими осмотрами. Средние медицинские работники прошли тематическое усовершенствование по специальности «Акушерка смотрового кабинета». Ранее эта работа проводилась только в смотровом кабинете районной поликлиники. С июля 2015 года ЛПУ включено в пилотный проект по внедрению в практику метода жидкостной цитологии с целью ранней диагностики заболеваний шейки матки.

С каждым обследованным, по результатам в рамках диспансеризации, участковым терапевтом/ВОП/фельдшером проводилось групповое, либо углубленное профилактическое консультирование, лица с впервые выявленной патологией, с ФР развития ХНИЗ были поставлены на диспансерный учет и в соответствие со стандартами им было назначено лечение.

Обсуждение

Три основных модифицируемых фактора риска: гипертония, гиперхолестеринемия и курение повышают риск возникновения болезней сердца и инсульта. В случае наличия у человека одного фактора риска, вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти увеличивается в 2 раза. А при комбинации нескольких ФР негативное воздействие многократно возрастает [11]. Снижение смертности от уменьшения распространенности факторов риска возможно в среднем на 55% [12]. Согласно экспериментальным оценкам, снижение только двух наиболее распространенных факторов риска (артериальной гипертонии и курения) за пятилетие приводит к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 15%, что равносильно сохранению жизни ежегодно примерно 25 тыс. человек трудоспособного возраста [13].

Факторы риска являются пусковым механизмом в развитии сердечно-сосудистой катастрофы. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, висцеральное ожирение приводят к прогрессированию атеросклероза, возникновению ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), гипертрофии и дилатации левого желудочка, что порождает диастолическую и/или систолическую дисфункцию левого желудочка, хроническую сердечную недостаточность и смерть [14,15].

В своей работе в период проведения диспансеризации взрослого населения, нам удалось установить факторы риска и их комбинацию, впервые выявить ХНИЗ, провести среди населения профилактическую работу, направленную на формирование здорового образа жизни.

Литература

1. Щепин О.П., Коротких Р.В. Развитие диспансеризации населения в современных условиях. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2013; (3): 3-5.
2. Всемирная организация здравоохранения. Резолюция и решения 63-й Сессии ВОЗ, Женева, 17-21 мая 2010 года. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf.
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 30 мая 1986 г. №770 "О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения" с изменениями от 12 сентября 1997года.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 20 февраля 2008г. № 80н "О проведении в 2008-2009 годах дополнительной диспансеризации работающих граждан".
5. Приказ Минздрава России от 3 декабря 2012 г. № 1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения".
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 3 февраля 2015 г. №36ан "Об утверждении Порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения".
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.10.2017г. №869н "Об утверждении Порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения".
8. Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М., Вергазова Э.К., Ткачева О.Н., Гамбарян М.Г., Еганян Р.А., Медик Я.В., Бабаева С.В., Соловьева С.Б., Старинский В.В., Биличенко Т.Н., Федоров Е.Д. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. (3-е издание с дополнениями и уточнениями) М., 2015. 134. URL: www.gnicpm.ru
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 N 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению".
10. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. М., 2017. С. 7-28.
11. Estel C., Conti C.R. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Innovations and Applications* 2016; 1(4): 369-77.

12. Радченко В.Г., Козлов В.К. Вопросы стратегии и тактики профилактики доонкологических состояний и заболеваний внутренних органов. Руководство для врачей. Росздрав, ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, СПбГУ М.: 4 ТЕ Арт, 2011. С. 6-29, С. 90-148.
13. Щепин О.П. Академик Ю.П. Лисицын и развитие здравоохранения России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2014; (3): 43-44.
14. Chrysant S.G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. *Hippokratia* 2011; 15(1): 7-11.
15. Голикова Д.В. Роль диспансеризации в укреплении здоровья населения. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко* 2014; (2): 33-35.

The Experience of Prophylactic Medical Examination of Certain Groups of Adult Population. Uryupinsk District, Years 2013-2017

Vishnyakova N. A.
PhD, Head, Polyclinic

Mytishchi city clinical hospital, Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

Corresponding Author: Vishnyakova Nelli Anatolyevna **e-mail:** Nelli.vishnyakova76@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The main cause of mortality in all economically developed countries and in countries with transition economy are chronic non-infectious diseases (CNID). Prophylactic medical examination is aimed at timely revealing risk factors for developing chronic non-infectious diseases. It's proved that by reducing the risk factors, it's possible to reduce mortality from CNID in average by 55%. 5-year work with prophylactic checkups in Uryupinsk region population yielded following results. Most often were cases with one or more risk factors present (58.2% - 76.3%), on the second place – unhealthy nutrition (45.5% - 66.6%), the third place – overweight (15.8% - 55.1%), the fourth place – inadequate physical activity (17.2% - 30.7%), the fifth place – obesity (15.2% - 25.6%) cases. During the whole period 1232 cases of CNID were diagnosed, amounting to 2% of total population examined. Every year from 1.5 till 2.6% different CNID are newly diagnosed. Among them on the first place there are blood circulatory diseases (80-170 cases a year), followed by different types of cancer. In 2017 cancer moved BCD to the second place (120 cases of precancerous and malignant neoplasms detected).

Keywords: medical examination of certain groups of adult population, risk factors, chronic non-infectious diseases, cardiovascular pathology

References

1. Shchepin O.P., Korotkih R.V. Razvitie dispanserizatsii naseleniya v sovremennykh usloviyakh [The development of medical examination of the population in modern conditions]. *Problemy social'noj gigieny, zdravooohraneniya i istorii mediciny* [Problems of social hygiene, healthcare and medical history] 2013; (3): 3-5. (In Russ.)
2. World Health Organization. Resolution and decisions of the 63rd WHO Session, Geneva, 17-21 May 2010. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf.
3. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 30 maya 1986 g. №770 "O poryadke provedeniya vseobshchej dispanserizatsii naseleniya" s izmeneniyami ot 12 sentyabrya 1997 goda [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated May 30, 1986 No. 770 "On the procedure for conducting a general medical examination of the population" as amended on September 12, 1997]. (In Russ.)
4. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 20 fevralya 2008g. № 80n "O provedenii v 2008-2009 godakh dopolnitel'noj dispanserizatsii rabotayushchih grazhdan" [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated February 20, 2008. No. 80n "On additional medical examination of working citizens in 2008-2009"]. (In Russ.)
5. Prikaz Minzdrava Rossii ot 3 dekabrya 2012 g. № 1006n "Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya" [Order of the Ministry of Health of Russia dated December 3, 2012 No. 1006n "On approval of the procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population"]. (In Russ.)
6. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 3 fevralya 2015 g. №36an "Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya" [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated February 3, 2015 No. 36an "On approval of the Procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population"]. (In Russ.)
7. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 26.10.2017g. №869n "Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya" [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 10.26.2017. No. 869n "On approval of the Procedure for conducting medical examination of certain groups of the adult population"]. (In Russ.)
8. Bojcov S.A., Ipatov P.V., Kalinina A.M., Vergazova E.K., Tkacheva O.N., Gambaryan M.G., Eganyan R.A., Medik Ya.V., Babaeva S.V., Solov'eva S.B., Starinskij V.V., Bilichenko T.N., Fedorov E.D. Organizatsiya provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya. Metodicheskie rekomendatsii. (3-e izdanie s dopolneniyami i utochneniyami) [Organization of medical examination of certain groups of the adult population. Guidelines. (3rd edition with additions and clarifications)] Moscow, 2015. 134. URL: www.gnicpm.ru (In Russ.)
9. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 15.05.2012 N 543n "Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi vzrosloму naseleniyu" [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 05.15.2012 N 543n "On approval of the Regulation on the organization of primary health care for adults"]. (In Russ.)
10. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. i dr. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations]. Moscow, 2017. P. 7-28. (In Russ.)
11. Estel C., Conti C.R. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Innovations and Applications* 2016; 1(4): 369-77.
12. Radchenko V.G., Kozlov V.K. Voprosy strategii i taktiki profilaktiki donozologicheskikh sostoyanij i zabolevanij vnutrennih organov. Rukovodstvo dlya vrachej [Questions of strategy and tactics for the prevention of prenosological conditions and diseases of internal organs. A guide for doctors]. Roszdrav, GOUVPO SPbGMA im. I.I. Mechnikova, SPbGU Moscow, 4 TE Art, 2011. P. 6-29, P. 90-148. (In Russ.)

13. Shchepin O.P. Akademik Yu.P. Lisicyn i razvitie zdavoohraneniya Rossii [Academician Yu.P. Lisitsyn and the development of healthcare in Russia]. *Problemy social'noj gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny* [Problems of social hygiene, healthcare and medical history] 2014; (3): 43-44. (In Russ.)
14. Shrysant S.G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. *Hippokratia* 2011; 15(1): 7-11.
15. Golikova D.V. Rol' dispanserizacii v ukreplenii zdorov'ya naseleniya [The role of medical examination in improving public health]. *Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko* [Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko] 2014; (2): 33-35. (In Russ.)

Экономическая эффективность модели скрининга диабетической ретинопатии в Оренбургской области

Чупров А. Д.¹

д.м.н., профессор, директор

Лосицкий А. О.¹

заместитель директора по организационно-методической работе

Фирсов А. С.²

ординатор, кафедра офтальмологии

Мальгин К. В.¹

врач-офтальмолог

1 – Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Оренбург, Россия

2 – ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Россия

Автор для корреспонденции: Фирсов Александр Сергеевич; **e-mail:** nauka@ofmntk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Заболеваемость сахарным диабетом в Оренбургской области в 2012-2014 гг. выше, чем в Федеральном округе: среднее значение 2980,4 случаев на 100 тыс. населения против 2890,2 в ПФО. К методам, позволяющим сохранить зрение при диабетической ретинопатии, относятся медикаментозная терапия, лазерная коагуляция и хирургическое лечение. Пациенты с сахарным диабетом должны в обязательном порядке наблюдаться у ретинолога. Ранняя диагностика позволяет значительно снизить количество осложнений диабетической ретинопатии, что не может не сказаться на уменьшении финансовых затрат на лечение поздних стадий диабетической ретинопатии. Цель. Оценка экономической эффективности двухэтапной модели скрининга диабетической ретинопатии. Материалы и методы. Первый этап скринингового исследования заключался в фотофиксации состояния глазного дна цифровой фундус-камерой. На втором этапе исследования полученные снимки анализируются врачом-офтальмологом. Анализ проходит по стандартизированному типу с определением состояния глазного дна, установлением стадии диабетической ретинопатии, формированием рекомендаций в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями. Результаты и обсуждение. Расход на лечение диабетической ретинопатии, в зависимости от стадии заболевания, в 2017г. составил 113 465 730,95 руб. Установлено, что требуемая сумма для лечения имеющих осложнений, при применении модели скрининга, предложенной ОФ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» составит 92 332 тысяч рублей, при этом большая часть средств (82%), должна пойти на раннее лечение диабетической ретинопатии – панретинальную лазеркоагуляцию. Существующий дисбаланс между соотношением требуемого к фактическому методов ранних и поздних видов медицинской помощи объясняется недостаточным количеством диагностических мероприятий: диагностических исследований проводится в 2,3 раза меньше, чем это регламентировано существующими порядками оказания медицинской помощи. Таким образом, применение данной программы обеспечивает снижение расходов в рамках программы государственных гарантий на 12 028 591,62 руб., социальных выплат – на 4 579 332,16, всего 16 607 923,78 руб. Выводы. Предложенный скрининг при незначительных расходах (2,5 млн. руб.) при параллельной работе с существующей системой выявления приведет к перераспределению потока: существенному увеличению пациентов, нуждающихся в проведении лазерного лечения (лечения диабетической ретинопатии на ранних стадиях), долевая нагрузка в общем финансировании медицинской помощи возрастет с 8,05% до 74,99%

(более чем на 80 млн. руб.), при этом прогнозируется снижение расходов на лечение поздних осложнений сахарного диабета с 84,20% до 14,08% в общем объеме средств на лечение данной патологии в рамках ТПГГ.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, скрининг, экономическая эффективность

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-92-103

Для цитирования: Чупров А. Д., Лосицкий А. О., Фирсов А. С., Мальгин К. В. Экономическая эффективность модели скрининга диабетической ретинопатии в Оренбургской области. *Медицина* 2019; 7(3): 92-103

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом в Оренбургской области в 2012-2014 гг. выше, чем в Федеральном округе: среднее значение 2980.4 случаев на 100 тыс. населения против 2890.2 в ПФО. Заболеваемость в регионе имеет тенденцию к повышению и остается выше таковой в округе. Наименьшая заболеваемость зафиксирована в Чувашской Республике.

Лечение данной патологии зависит от стадии заболевания. Пациенты с сахарным диабетом, но без проявлений диабетической ретинопатии, должны в обязательном порядке наблюдаться у ретинолога, нормализовать и поддерживать нормальный уровень глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина и артериального давления (нормальный уровень глюкозы крови до 6,7 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина – до 7%).

К методам, позволяющим сохранить зрение при диабетической ретинопатии, относятся медикаментозная терапия, лазерная коагуляция и хирургическое лечение [1,2].

Вылечить диабетическую ретинопатию невозможно, однако лазерная терапия (лазеркоагуляция), выполненная на ранних этапах заболевания, позволяет предотвратить потерю зрения [3]. Улучшение зрения также обеспечивает удаление стекловидного тела (витрэктомия). По мере прогрессирования заболевания могут потребоваться повторные вмешательства.

Ранняя диагностика позволяет значительно снизить количество осложнений диабетической ретинопатии, что не может не сказаться на уменьшении финансовых затрат на лечение поздних стадий диабетической ретинопатии.

Цель

Оценить экономическую эффективность двухэтапной модели скрининга диабетической ретинопатии, предложенной ОФ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

Материалы и методы

В 2017 году в медицинских учреждениях г. Оренбурга и Оренбургской области за счет средств ОМС офтальмологическая помощь была оказана в 285 614 застрахованных случаях (ЗС), из которых 3,8% составили пациенты, страдающие сахарным диабетом. Всего 10 983 ЗС (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов по поставленному диагнозу

Диагноз	Количество случаев
Другие сосудистые нарушения	9857
Гемофтальм	428
Другая пролиферативная ретинопатия	301
Диабетическая ретинопатия	190
Отслойка сетчатки	97
Преретинопатия	63
Инсулиннезависимый сахарный диабет	45
Инсулинзависимый сахарный диабет	2
Общий итог	10983

Анализ распространенности ДР с учетом пола обратившихся за помощью пациентов показал, что распространенность данного заболевания среди женщин гораздо выше, чем среди мужчин: женщин – 69%, мужчин – 31%.

Исследуя распространенность ДР в различных возрастных группах, можно сделать вывод о том, что наибольшее количество пациентов с ДР обратилось в возрасте 55-70 лет, из них трудоспособного возраста – 52%.

В 2017 году в Оренбургской области панретиальная лазеркоагуляция сетчатки была проведена в рамках территориальной программы государственных гарантий 348 раз, вне рамок программы государственных гарантий еще 289 случаев (филиал МНТК).

Общая сумма затраченных средств составила 9 133 058,60 руб. при средней стоимости услуги 26 244 руб.

Лечение витреоретинальной патологии, в том числе по причине сахарного диабета, в 2017 году осуществлялось в рамках высокотехнологичной медицинской помощи, включенной в базовую программу государственных гарантий. Общий объем ВМП по соответствующему профилю составил 95 533 480,35 руб., всего 1485 случаев, 1 случай – 64 332,31 руб.

Стоимость тарифа является усредненным показателем, характеризующим материальные и иные затраты медицинского учреждения на выполнение ряда услуг. Истинная стоимость медицинской услуги может быть рассчитана методом технологических карт отдельно для каждого учреждения с учетом имеющегося в учреждении Коэффициента управленческого персонала, сложившихся накладных расходов. В Оренбургском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» стоимость доходит до 111 тысяч рублей за одну операцию.

Основным методом диагностики диабетической ретинопатии является осмотр глазного дна на приеме врача-офтальмолога. Ранние изменения наступают на крайней и средней периферии глазного дна, для их диагностики необходим осмотр с помощью специальных средств визуализации – трехзеркальной линзы Гольдмана или ее аналогов. Врач-офтальмолог должен иметь соответствующую квалификацию, практические навыки.

Скрининг диабетической ретинопатии осуществляется в амбулаторно-поликлинических условиях. В 2017 году в амбулаторно-поликлинических условиях специализированная медицинская помощь – консультация врача офтальмолога была оказана пациентам с сахарным диабетом 10 954 раза. Общая сумма составила 8 799 192 руб. Средняя стоимость 1 посещения составила 803 руб. 29 коп.

При этом в соответствии с данными оснащенности отделения, медицинская аппаратура для углубленного исследования состояния глазного дна имеется в Областной клинической больнице №1 и Оренбургском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

Таблица 2. Расход на лечение диабетической ретинопатии в зависимости от стадии заболевания

Вид медицинской помощи	Количество случаев	Сумма	Доля от общей суммы
Ранняя диагностика	10 954	8 799 192,00	7,75%
Раннее лечение (лазеркоагуляция)	348	9 133 058,60	8,05%
Позднее лечение (витрэктомия)	1485	95 533 480,35	84,20%
ИТОГО	12787	113 465 730,95	100,00%

Диагностические исследования занимают не более 8% от суммы, затраченной на диагностику и лечение изменений сетчатки, вызванной сахарным диабетом. При лечении заболеваний сетчатки расходы на лечение поздних стадий в 10 раз больше, нежели расходы на лечение ранних стадий диабетической ретинопатии (табл. 2).

Должный расход на диагностику диабетической ретинопатии не соответствует требуемому. Данные литературы указывают на то, что всем лицам с сахарным диабетом, независимо от наличия или отсутствия диабетической ретинопатии, для раннего выявления и предотвращения прогрессирования заболевания необходим осмотр от 1 до 3 раз в год [4]. Таким образом, с учетом общего количества лиц с СД, по данным национального регистра, необходимо проведение не менее 25 949 осмотров, общая сумма средств – 20 844 572,21 руб.

Для снижения стоимости обследования, проведения массовых осмотров Оренбургским филиалом ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» предложена двухэтапная модель скрининга диабетической ретинопатии.

Первый этап скринингового исследования заключался в фотофиксации состояния глазного дна цифровой фундус-камерой. Модуль исследования сетчатки позволяет проводить исследование без расширения зрачка (минимальный диаметр зрачка – 3,5 мм) и получать фотографии глазного дна, а также вести видеосъемку. В качестве источника света используется светоизлучающий диод инфракрасного и белого спектра. Прибор оснащен режимом блокировки розового рефлекса с глазного дна. Поле обзора составляет 40°, тем самым полностью захватывая всю зону сосудистых аркад и конечных сосудов (место развития патологического процесса) даже при узком зрачке.

Выездная диагностическая бригада, состоящая из 2 медицинских сестер, с учетом анамнеза пациентов, проводила расширение зрачка обоим глаз (0,1 мл р-р Мидримакс капли глазные 8 мг+50 мг/1 мл фл. 5 мл., МНН тропикамид + фенилэфрина гидрохлорид). За 1 рабочий день (8 часов) 1 этапа диагностического скрининга выездная бригада способна проводить до 200 снимков.

На втором этапе исследования полученные снимки анализируются врачом-офтальмологом. Анализ проходит по стандартизированному типу с определением состояния глазного дна, установлением стадии диабетической ретинопатии, формированием рекомендаций в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями. Рекомендации в автоматическом режиме формируются с помощью офисного приложения MS Office Excel, отправляются на адрес территориального учреждения здравоохранения и (или) пациента.

В ходе скринингового осмотра за 2017-2018 г. было обследовано и произведена фотофиксация 1334 глаз пациентов, проживающих в 15 районах Оренбургской области: Октябрьский, Акбулакский, Александровский, Беяевский, Кувандыкский, Новосергиевский, Переволоцкий, Пономаревский, Саракташский, Соль-Илецкий, Сорочинский, Тюльганский, Шарлыкский, Красногвардейский, Илекский. Среди обследованных пациентов: мужчин – 21,7%, женщин – 78,3%. Возраст пациентов колебался от 11 до 89 лет, 75% – 50-69 лет.

Характеристики выборки повторяют характеристики генеральной совокупности в целом, выборка достаточного объема, следовательно, выводы, полученные при данном исследовании возможно распространить на генеральную совокупность (лиц, постоянно проживающих на территории Оренбургской области, страдающих сахарным диабетом).

Результаты и обсуждение

Ретинопатия различной стадии наблюдается в 36,06% случаев, варьируя от начальной, не требующей лечения, до далеко зашедшей пролиферативной диабетической ретинопатии стадии 4 «Г» (табл. 3).

Таблица 3. Доля заболеваемости диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

Стадия	Доля	Рекомендации
нет ретинопатии	63,94%	Наблюдение
НПДР 1 (начальная)	18,44%	Наблюдение
НПДР 2 (умеренная)	5,47%	Наблюдение
НПДР 3 (тяжелая)	8,25%	Панретиальная лазеркоагуляция
ПДР 1 (начальная)	1,65%	Панретиальная лазеркоагуляция
ПДР 2 (умеренная)	0,97%	Панретиальная лазеркоагуляция
ПДР 3 (тяжелая)	0,30%	Панретиальная лазеркоагуляция
ПДР 4 (далекозашедшая)А	0,22%	Витрэктомия
ПДР 4 (далекозашедшая)Б	0,67%	Витрэктомия
ПДР 4 (далекозашедшая)Г	0,07%	Витрэктомия

Полученные данные соотносятся с имеющимися данными других регионов РФ: Ю.С. Астахов с соавт. [5] в сообщении о работе специализированного диабетологического центра в г. Санкт-Петербург говорят о необходимости лечения 25% от лиц, имеющих сахарный диабет. Большая доля в Оренбургской области обусловлена как большей заболеваемостью сахарным диабетом, так и накопленной заболеваемостью диабетической ретинопатией за прошлые годы.

С учетом репрезентативности выборки полученные данные были перенесены на генеральную совокупность (табл. 4).

Установлено, что требуемая сумма для лечения имеющихся осложнений составляет 92 332 тысячи рублей, при этом большая часть средств – 82%, должна пойти на раннее лечение диабетической ретинопатии – панретиальную лазеркоагуляцию.

Соотношение имеющегося расхода денежных средств на оказание помощи при диабетической ретинопатии и необходимого по данным исследования представлено в таблице 5.

Таблица 4. Затраты на лечение пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от стадии

Стадия	Прогнозируемое количество человек	Рекомендации	Тариф ОМС	Необходимая сумма
нет ретинопатии	16593	Наблюдение		
НПДР 1 (начальная)	4785	Наблюдение		
НПДР 2 (умеренная)	1419	Наблюдение		
НПДР 3 (тяжелая)	2140	ПРК	26 244,00	56 154 880,93
ПДР 1 (начальная)	428	ПРК	26 244,00	11 230 976,19
ПДР 2 (умеренная)	253	ПРК	26 244,00	6 636 485,93
ПДР 3 (тяжелая)	78	ПРК	26 244,00	2 041 995,67
ПДР 4 (далекозашедшая)А	58	Витрэктомия	64 332,31	3 754 180,91
ПДР 4 (далекозашедшая)Б	175	Витрэктомия	64 332,31	11 262 542,74
ПДР 4 (далекозашедшая)Г	19	Витрэктомия	64 332,31	1 251 393,64
ИТОГО	25948		297 972,93	92 332 456,00

Таблица 5. Расход денежных средств на оказание медицинской помощи при диабетической ретинопатии

Вид медицинской помощи	Фактическое значение в 2017 году			Требуемое значение по результатам исследования			Отношение требуемого к фактическому
	Кол-во случаев	Сумма	Доля от общей суммы	Кол-во случаев	Сумма	Доля от общей суммы	
Ранняя диагностика	10 954	8 799 192,00	7,75%	25949	20 844 572,21	18,42%	237%
Раннее лечение (лазеркоагуляция)	348	9 133 058,60	8,05%	2 898	76 064 338,71	67,21%	833%
Позднее лечение (витрэктомия)	1485	95 533 480,35	84,20%	253	16 268 117,29	14,37%	17%
ИТОГО	12787	113 465 730,95	100,00%	29100	113 177 028,2	100,00%	

Существующий дисбаланс между соотношением требуемого к фактическому методов ранних и поздних видов медицинской помощи объясняется недостаточным количеством диагностических мероприятий: диагностических исследований проводится в 2,3 раза меньше, чем это регламентировано существующими порядками оказания медицинской помощи. Данное состояние ведет к накоплению заболеваемости, необходимости тратить значительные средства на лечение поздних стадий, осложнений диабетической ретинопатии, что по данным многих авторов составляет 91% общей доли затрат [6,7].

Для проведения массового скрининга возможен предложенный ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» метод двухэтапного скрининга с применением телемедицинских технологий. Метод экономически более обоснован, дешевле стандартного более чем в 5 раз.

Оценка прямых материальных затрат происходила путем расчета стоимости составных частей: стоимость работы медицинского персонала, расходных материалов и инструментов, амортизационных расходов на основные средства (оборудование), стоимости медикаментозного сопровождения [8].

Стоимость работы данного сотрудника была высчитана как частное от фактической зарплаты с дополнительными выплатами и фонда рабочего времени, помноженное на процент социальных отчислений и коэффициент общеуправленческого персонала. Коэффициент общеуправленческого персонала взят фактически применяемый в Оренбургском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова – 1,061. Он включает затраты за заработную плату персоналу, непосредственно не занимающемуся лечебной работой (АУП, технические работники).

Оценка амортизации оборудования происходила из расчёта единицы, высчитанной как частное от произведения балансовой стоимости с годовой нормой амортизации (14,28%) и времени работы оборудования в году, высчитанного в минутах. Балансовая стоимость бралась фактическая, имеющаяся по данным ОФ ФГАУ НМИЦ НТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова».

Сводный расчет с разделением на прямые материальные затраты и накладные расходы, высчитанные, согласно фактически сложившимся в Оренбургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» затратам и расходам с учетом рекомендуемой рентабельности – 20% (Приказ Минздрава России от 29.12.2012 N 1631н «Об утверждении Порядка определения цен (тарифов) на медицинские услуги, предоставляемые медицинскими организациями, являющимися бюджетными и казенными государственными учреждениями, находящимися в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации») показывает стоимость медицинской оказываемой услуги без применения предложенного метода 758,97 руб. при фактически сложившихся 803 руб. 29 коп.

Аналогичным образом была рассчитана стоимость медицинской услуги с применением телемедицинских технологий: цена медицинской услуги с применением ТМ-технологий составила 152,84 руб. (без учета транспортных расходов).

Для проведения необходимой медицинской помощи с применением ТМ технологий неохваченным пациентам (14 995 осмотров) необходимо дополнительное финансирование 2 291 835,8 руб. Транспортные расходы могут быть рассчитаны отдельно.

Экономический эффект по данным источников литературы выражается в стабилизации процесса у 85% пациентов, тем самым снижая потребность в дальнейшем лечении более чем в 5 раз. Применение указанной методики приведет к перераспределению потребности в оказании медицинской помощи (табл. 6).

Таблица 6. Экономическая эффективность при перераспределении потребности в оказании медицинской помощи

Вид медицинской помощи	Фактическое значение в 2017 году			По применению указанной методики		
	Кол-во случаев	Сумма	Доля от общей суммы	Кол-во случаев	Сумма	Доля от общей суммы
Ранняя диагностика	10 954	8 799 192,00	7,75%	10 954 (фактическое)	8 799 192,00	8,67%
				14 995 (дополнительный скрининг)	2 291 835,80	2,26%
Раннее лечение (лазеркоагуляция)	348	9 133 058,60	8,05%	2 898	76 064 338,71	74,99%
Позднее лечение (витрэктомия)	1485	95 533 480,35	84,20%	222 (оценочное количество 15% от имеющегося)	14 281 772,82	14,08%
ИТОГО	12787	113 465 730,95	100,00%	29069	101 437 139,33	100,00%

Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты среди лиц, страдающих СД и составляет 80-90% от всей инвалидности по зрению, обусловленной СД [9]. По данным литературных источников, 70% пациентов при лечении диабетической ретинопатии имеют инвалидность I-III группы [10]. С учетом размера базовой пенсии по инвалидности 5180,24 руб., применение данной программы снижает ежегодный первичный выход на инвалидность по зрению $(1485-222) \cdot 0.7 = 884$. Размер выплат $884 \cdot 5180,24 = 4\,579\,332,16$.

Таким образом, применение данной программы обеспечивает снижение расходов в рамках программы государственных гарантий на 12 028 591,62 руб., социальных выплат – на 4 579 332,16, всего 16 607 923,78руб.

Выводы

1. Использованная методика выявила существенную потребность в оказании лазерного лечения: при репрезентативности выборки раннее лечение должно быть оказано 2898 пациентам, при фактическом значении не более 500 (348 в рамках территориальной программы государственных гарантий).
2. Существующее состояние (осмотр не более 50% от нуждающихся) ведет к накопленной заболеваемости, лечению только по обращаемости пациентов (в поздних стадиях), что приводит к дисбалансу, является неэффективным с медицинской и экономической точки зрения.
3. Предложенный скрининг при незначительных расходах (2,5 млн. руб.) при параллельной работе с существующей системой выявления приведет к перераспределению потока: существенному увеличению пациентов, нуждающихся в проведении лазерного лечения (лечения диабетической ретинопатии на ранних стадиях), долевая нагрузка в общем финансировании медицинской помощи возрастет с 8,05% до 74,99% (более чем на 80 млн. руб.), при этом прогнозируется снижение расходов на лечение поздних осложнений сахарного диабета с 84,20% до 14,08% в общем объеме средств на лечение данной патологии в рамках ТППГ.
4. Данный проект является эффективным, 1 рубль затраченных средств приносит 7,24 рубля в виде экономической эффективности.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2017; 20 (1): 13-41
2. Нероев В.В. Современные аспекты лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. *Вестник РАМН* 2012; (1): 61-65
3. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO consultation in Geneva 9-11 November 2005. Switzerland: WHO press, 2005. 39 с.
4. Зарецкая Н.В. Скрининг диабетической ретинопатии в популяции г. Москвы. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2009. 28 с.

5. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Карпова И.А., Залевская А.Г. Специализированная офтальмологическая помощь больным сахарным диабетом в Санкт-Петербурге. *Офтальмологические ведомости* 2009; 2 (4): 4-12.
6. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с.
7. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. *Сахарный диабет* 2005; (2): 2-5.
8. Чупров А.Д., Фирсов А.С., Лосицкий А.О. Определение стоимости медицинской услуги. *Современные технологии в офтальмологии* 2018; (4): 264-267.
9. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия // Офтальмология: Клинические рекомендации. Изд. 2-е, испр. и доп. Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352с .
10. Diabetic retinopathy, edited by Elia J. Duh. Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, 2008.

Economic effect of a screening model for diabetic retinopathy in the Orenburg region

Chuprov A. D.¹

Doctor of Medicine, Professor, Director

Lositskiy A. O.¹

Deputy Director for Organizational and Methodological Issues

Firsov A. S.²

Resident, Department of Ophthalmology

Malgin K. V.¹

Ophthalmologist

1 – Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

2 – Federal State Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian federation, Orenburg, Russia

Corresponding Author: *Firsov Aleksandr Sergeyevich; e-mail: nauka@ofmntk.ru. Tel. 8 (3532) 65-06-82*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *None declared.*

Abstract

A model of screening for diabetic retinopathy, proposed by the Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation is described. The model includes photographic recording of the eye fundus with a portable fundus camera followed by the analysis of the obtained pictures. The economic effect of treatment and diagnostics of diabetic retinopathy using this model has been calculated.

Keywords: diabetic retinopathy, screening, economic effect

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii otchet po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta [Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report according to the data from the Federal Register of Diabetes] *Sakharnyi diabet [Diabetes]* 2017; 20 (1): 13-41. (In Russ.)
2. Neroev V.V. Sovremennye aspekty lecheniya diabeticheskoi retinopatii i diabeticheskogo makulyarnogo oteka [Current approaches to treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema]. *Vestnik RAMN [RAMS Bulletin]* 2012; (1): 61-65. (In Russ.)
3. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO consultation in Geneva 9-11 November 2005. Switzerland. WHO press, 2005.
4. Zaretskaya N.V. Skrining diabeticheskoi retinopatii v populyatsii g. Moskvy [Screening study of diabetic retinopathy among the population of Moscow]: avtoref diss. kand. med. nauk [Author's abstract, PhD Thesis] Moscow, 2009. (In Russ.)
5. Astakhov Yu.S., Shadrichiev F.E., Karpova I.A., Zalevskaya A.G. Spetsializirovannaya oftal'mologicheskaya pomoshch' bol'nykh sakharnym diabetom v Sankt-Peterburge [Specialized ophthalmologic care for patients with diabetes in St. Petersburg]. *Oftal'mologicheskie vedomosti [Ophthalmological bulletin]* 2009; 2 (4): 4-12. (In Russ.)
6. Ametov A.S. Sakharnyi diabet 2 tipa. Problemy i resheniya. [Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions.] Moscow: GEOTAR-Media, 2011. (In Russ.)
7. Suntsov Yu.I., Dedov I.I. Gosudarstvennyi registr bol'nykh sakharnym diabetom – osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyi diabet i ikh prognozirovanie [The State Register of Patients with Diabetes – the main information system for calculating the state expenses for diabetes and their prediction]. *Sakharnyi diabet [Diabetes]* 2005; (2): 2-5. (In Russ.)
8. Chuprov A.D., Firsov A.S., Lositskii A.O. Opredelenie stoimosti meditsinskoi uslugi [Determination of the cost of medical services]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii [Modern technology in ophthalmology]* 2018; (4): 264-267. (In Russ.)
9. Astakhov Yu.S., Shadrichiev F.E., Lisochkina A.B. Diabeticheskaya retinopatiya [Diabetic retinopathy]. *Oftal'mologiya: Klinicheskie rekomendatsii. Izd. 2-e, ispr. i dop.* [Ophthalmology: Clinical guidelines. ed. 2nd, rev. and add.] / eds. Moshetova L.K., Nesterova A.P., Yegorova E.A. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)
10. Diabetic retinopathy, edited by Elia J. Duh. Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, 2008.

Изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

Катаев С. С.¹

к.х.н., заведующий, судебно-химическое отделение

Дворская О. Н.²

к.ф.н., доцент, кафедра токсикологической химии

Гофенберг М. А.³⁻⁵

заведующая, химико-токсикологическая лаборатория^{3,4}; старший преподаватель⁵

Дунилин А. В.⁶

заведующий, химико-токсикологическая лаборатория

1 – ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», 614077, г. Пермь, ул. Старцева, 61.

2 – ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

3 – ГАУЗ СО «Областная наркологическая больница», 620030, г. Екатеринбург, ул. Халтурина, 44А.

4 – ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница», 620034, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 8км.

5 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

6 – ГБУ «Курганский областной наркологический диспансер», г. Курган, ул. Кирова, 78.

Автор для корреспонденции: Дворская Оксана Николаевна, **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Первые случаи выявления потребителей каннабимиметика MDMB-2201 при исследовании мочи на наркотические вещества в Российской Федерации произошли в марте-апреле 2019 года в городах Тюмень, Екатеринбург, Курган. В моче потребителей курительных смесей с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием выявлены 15 основных метаболитов и маркеров каннабимиметика MDMB-2201. Получены масс-спектры электронной ионизации выявленных метаболитов MDMB-2201, результаты расчетов ряда физико-химических характеристик и степени конъюгации метаболитов для установления фактов приема каннабимиметика MDMB-2201 при анализе изъятых биообъектов.

Ключевые слова: MDMB-2201, каннабимиметики, метаболиты, моча, твердофазная экстракция, газовая хроматография - масс-спектрометрия

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-104-120

Для цитирования: Катаев С. С., Дворская О. Н., Гофенберг М. А., Дунилин А. В. Изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Медицина* 2019; 7(3): 104-120

Введение

Многие синтетические каннабимиметики, синтезированные в научных целях при поиске новых лекарственных средств, стали предметом неправомерного использования в качестве наркотических средств, способствуя, таким образом, расширению номенклатуры нелегальных веществ на рынке незаконного оборота наркотиков.

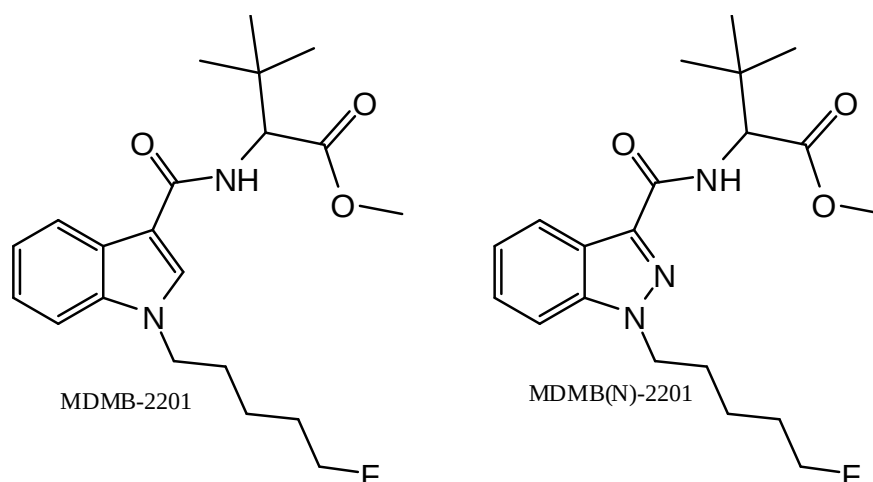
В ноябре 2016 года в Бельгии с использованием различных аналитических прикладных методов был идентифицирован новый каннабимиметик 5F-MDMB-PICA (MDMB-2201) в образцах порошка и «спайсов», поступивших в лабораторию на токсикологическое исследование [8]. С фармакологической точки зрения MDMB-2201 является мощным высокоэффективным агонистом каннабиноидных рецепторов (CB1 EC₅₀ = 0.45 нМ; CB2 EC₅₀ = 7.4 нМ) с преимущественной активацией рецепторов 1-го типа [4].

В работе Mogler с соавторами [7] представлены результаты исследования метаболизма MDMB-2201 *in vivo* на гепатоцитах печени человека и *in vivo* в моче потребителей с использованием ЖХ-МС/МС.

Первые случаи выявления потребителей каннабимиметика MDMB-2201 при исследовании мочи на наркотические вещества в Российской Федерации произошли в марте и апреле 2019 года в городах Тюмень, Екатеринбург, Курган.

Каннабимиметик MDMB-2201, как производное метилового эфира 3-метил-2-(1-пентил-1H-индол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты, отнесен к I Списку Постановления Правительства РФ № 578 от 23.06.2014 [3]. MDMB-2201 является аналогом известного соединения MDMB(N)-2201 [4-6] и отличается от последнего наличием индольного гетероцикла, вместо индазольного в структуре MDMB(N)-2201. Структурные формулы каннабимиметиков MDMB-2201 и MDMB(N)-2201 представлены на рисунке 1.

Рис. 1. Структурные формулы каннабимиметиков MDMB-2201 и MDMB(N)-2201



Учитывая высокую вероятность географического распространения MDMB-2201 и необходимость его идентификации в биологических объектах с целью установления фактов употребления, изучение метаболического профиля мочи нового каннабимиметика MDMB-2201 является важным для работы экспертных лабораторий.

Целью работы является изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче для целей скрининга с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ/МС).

Используемое оборудование, объекты и методы исследования

- Газовый хроматограф с масс-спектрометром Agilent 7820/5975 с колонкой HP-5MS (Agilent, США);
- вакуумный манифолд на 12 образцов (Supelco);
- вакуумный насос KNF lab LABOPORT (Франция);
- термоблок ПЭ-4030 (Россия);
- испаритель одноканальный ПЭ-2300 (Россия);
- микровстряхиватель ПЭ-2 (Россия);
- СВЧ печь Supra MWS-1824SW (Россия);
- патроны SampliQ EVIDEX (200 мг, 3 мл) (Agilent, США);
- пипетки-дозаторы полуавтоматические для отбора жидкостей (4-40, 40-200 мкл, 0,2-1, 1-5 мл).
- Семь проб мочи, поступивших в химико-токсикологическую лабораторию от пациентов отделения острых отравлений и освидетельствуемых на состояние опьянения.

В исследовании применялись растворители и реактивы чистоты «хч». Образцы мочи до исследования хранились в холодильнике при + 4 °С.

Пробоподготовка [1]. Пробоподготовка образцов мочи (с ферментативным гидролизом): к 1 мл мочи добавляли по 50 мкл этанольных растворов внутренних стандартов:

гидрохлорид этилморфина (0,02 мг/мл), гексенал (0,2 мг/мл), *N*-этилбензиламин (0,01 мг/мл). Для одной параллели проб мочи (с ферментативным гидролизом): к пробе мочи добавляли 250 мкл 0,067 М буфера фосфатного (рН 6) и 50 мкл β -глюкуронидазы и выдерживали 2 часа при 45°С.

В образцы мочи (с гидролизом и без) вносили 2 мл 0,067 М буфера фосфатного (рН 4.8). После центрифугирования при 3000 об / мин (10 минут) супернатант отделяли от осадка.

Сорбент патрона для ТФЭ (смешанная фаза) кондиционировали, пропуская по 2 мл 95% этанола и 0,067 М буфера фосфатного (рН 4.8), пропускали образец (скорость – 1 мл/мин). Для промывки использовали 1 мл 0,067 М буфера фосфатного с рН 4.8, 1 мл 10% этанола. Сушка патрона – под вакуумом (20 минут). Получали два элюата: дважды по 2 мл пропускали элюент гексан – этилацетат (2:1), при этом получали I элюат. Затем при двукратном пропускании через патрон по 2 мл элюента метиленхлорид – 2-пропанол – 25% раствор аммиака (2:1:0.1) получали II элюат. Оба элюата испаряли при 45°С в токе азота.

Дериватизация [1]. Получение метильных производных. К сухому остатку первого элюата вносили 500 мкл ацетона безводного, 40 мкл метилиодида, 20-25 мг карбоната калия безводного, нагревали в термоблоке 60 минут при 60°С после герметичного укупоривания. Жидкую фракцию смеси после охлаждения флакона отбирали в чистую виалу, испаряли при 40°С в токе азота. Сухой остаток реконструировали в 100 мкл этилацетата безводного.

Получение ацетильных производных. К сухому остатку II элюата или I элюата (последний после процедуры метилирования) добавляли 40 мкл пиридина безводного, 60 мкл ангидрида уксусного, замывая стенки виалы; укупоренную виалу на 5 минут помещали в СВЧ-печь с мощностью 560 Вт. После охлаждения флакона избыток реагентов удаляли не выше 40°С в токе азота. Сухой остаток реконструировали в 100 мкл этилацетата безводного.

Триметилсилилирование. К сухому остатку I или II элюатов вносили 100 мкл BSTFA (с 1% триметилхлорсиланом), перемешивали на микровстряхивателе после герметичной укупорки, выдерживали в термоблоке в течение часа при 80°С. После охлаждения виалы 2 мкл вводили в испаритель газового хроматографа.

Режим работы ГХ/МС. Поток гелия (газ-носитель) через колонку со скоростью 1,5 мл/мин, испаритель хроматографа работал в режиме split/splitless (при делении потока – 15:1, задержка включения после ввода пробы – 1 мин). Температуры интерфейса детектора и испарителя хроматографа устанавливались 280 и 250°С, соответственно. Температура колонки: начальная 70°С (2 мин), прогрев до 280°С (скорость программирования – 20 град/мин, 8 мин. – выдержка при конечной температуре). Напряжение на умножителе детектора соответствует показателю автоматической настройки детектора.

Масс-спектры ацетильных и метильных дериватов (при полном сканировании ионов) регистрировали в интервале масс 42-450 Да. Масс-спектры триметилсилильных дериватов (при полном сканировании ионов) регистрировали в интервале масс 43-650 Да.

Идентификация компонентов проб была проведена с применением программ MSD ChemStation E.02.01.1177 (Agilent) и AMDIS.

Долю конъюгирования метаболитов MDMB-2201 для их метиловых эфиров определяли по величине отношения площади пиков иона с величиной m/z : для M 1 и артефакта M8 – 232, M2 и артефакта M9 – 230, M3 – 158, M4 – 262, M6 и артефакта M5 – 258, M7.1, M7.2 и M10 – M12 – 188, M13.1 и M13.2 – m/z 248 к площади пика иона m/z 235 для внутреннего стандарта *N*-метилгексенала в I элюате мочи (с гидролизом и без). Содержание M1 было принято за 100%, расчет значения прочих метаболитов проведен по соотношению площади пиков характеристических ионов со 100% интенсивностью в масс-спектре метаболитов.

Расчет констант ($\log P$, K_{oc}) проведен с применением пакета программ ACD/Labs v6.0.

Результаты и обсуждение

Химическое название каннабимиметика MDMB-2201 – 2-[1-(5-фторпентил)-1*H*-индол-3-карбоксамид]-3,3-диметилбутановой кислоты метиловый эфир; брутто формула: $C_{21}H_{29}FN_2O_3$; молекулярная масса = 376 г/моль. CAS № 1971007-88-1 Синонимы: 5-fluoro-MDMB-2201, 5-fluoro MDMB-PICA.

Структурные формулы предполагаемых метаболитов MDMB-2201, выявленных в реальных пробах мочи, представлены на рисунке 2.

Структуры метаболитов определяли на основании данных масс-фрагментации пиков на хроматограммах при анализе мочи потребителей наркотических средств с учетом характерных закономерностей. Для установления типа функциональных групп, имеющих в структуре метаболитов, получали различные производные метаболитов.

На рисунках 3-15 приведены структурные формулы, масс-спектры и аналитические характеристики ряда полученных производных метаболитов MDMB-2201.

Рис. 2. Структурные формулы метаболитов MDMB-2201

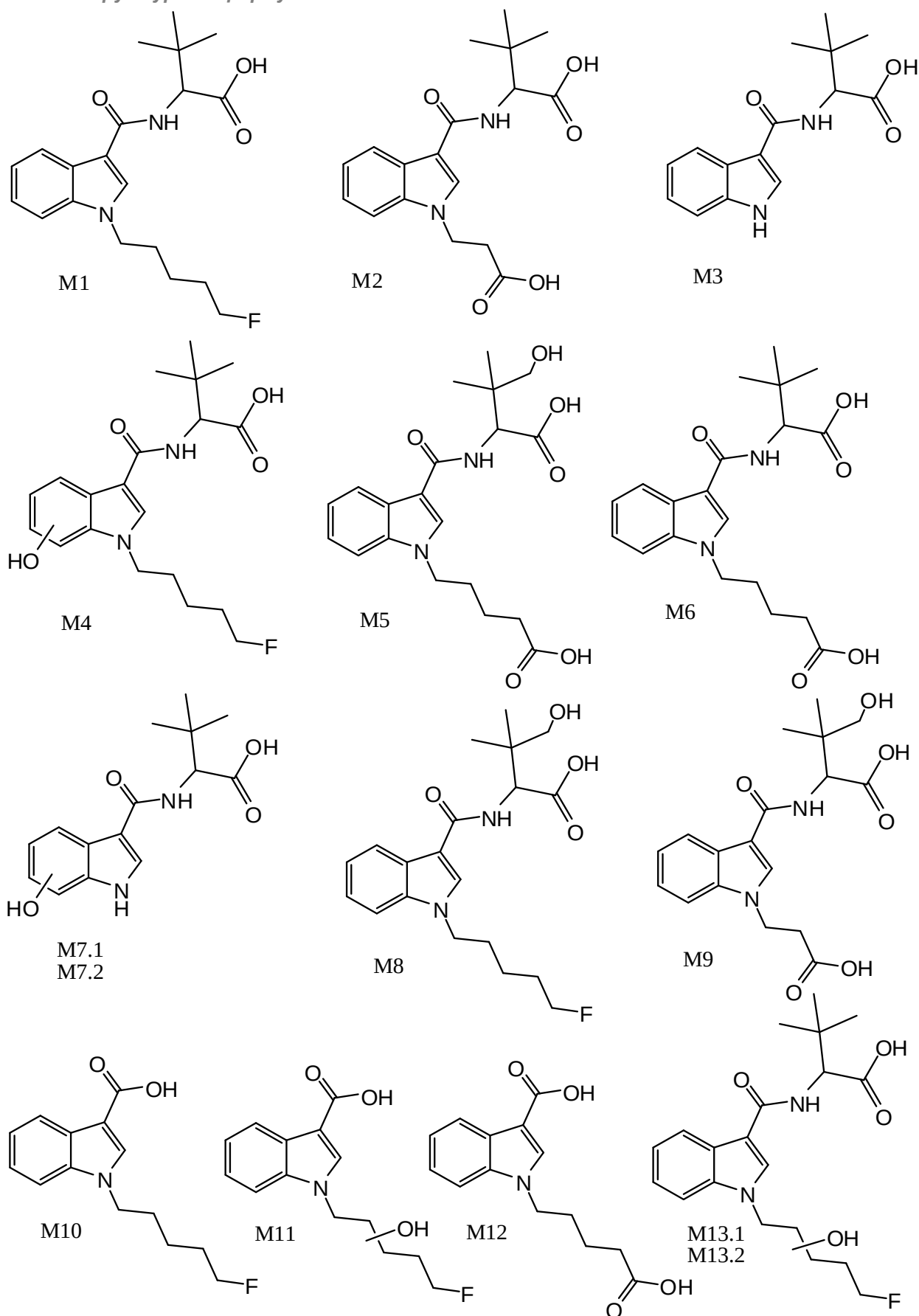


Рис. 3. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики метилового эфира метаболита M1

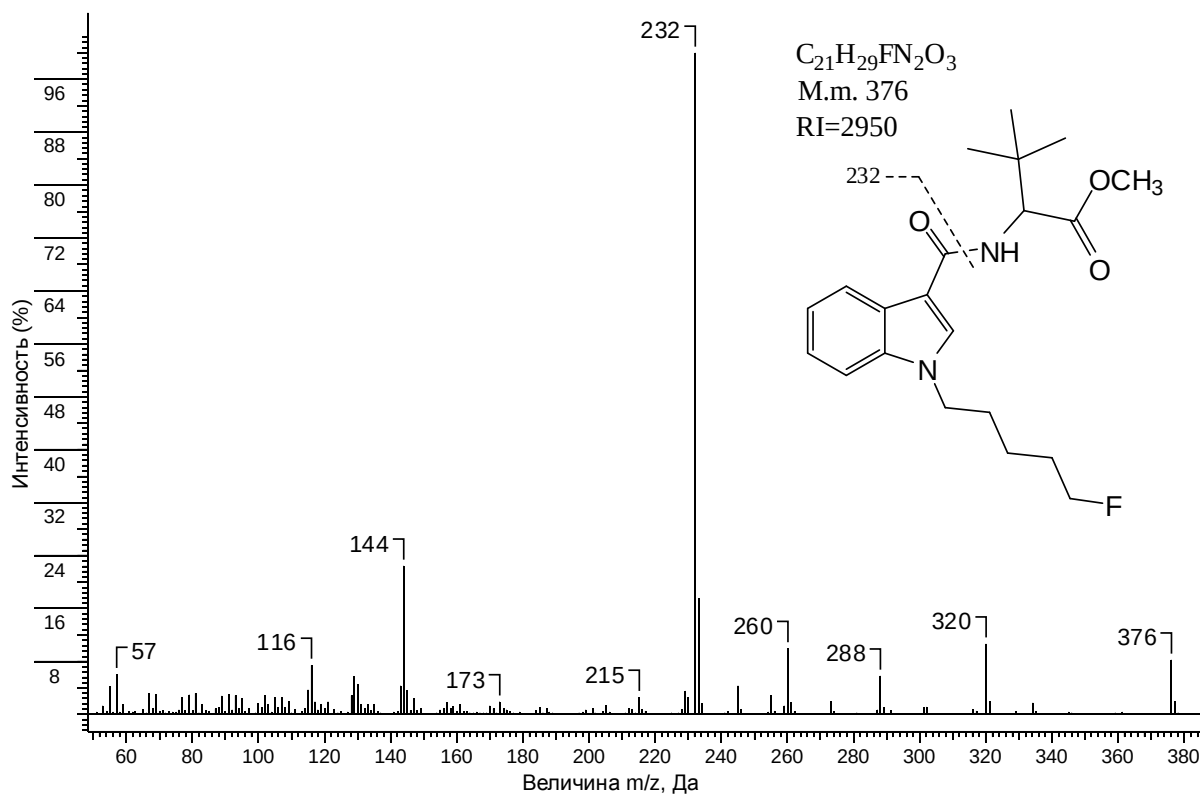


Рис. 4. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметилового эфира метаболита M2

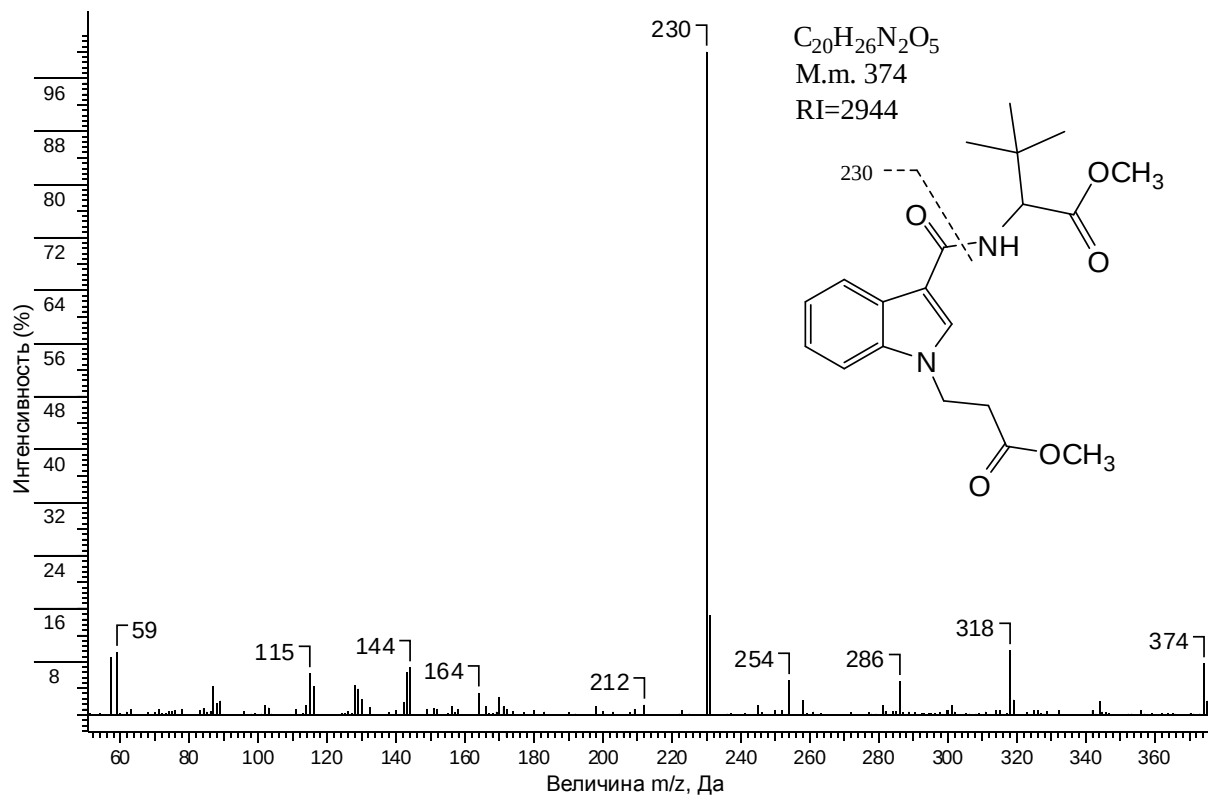


Рис. 5. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметильного производного МЗ

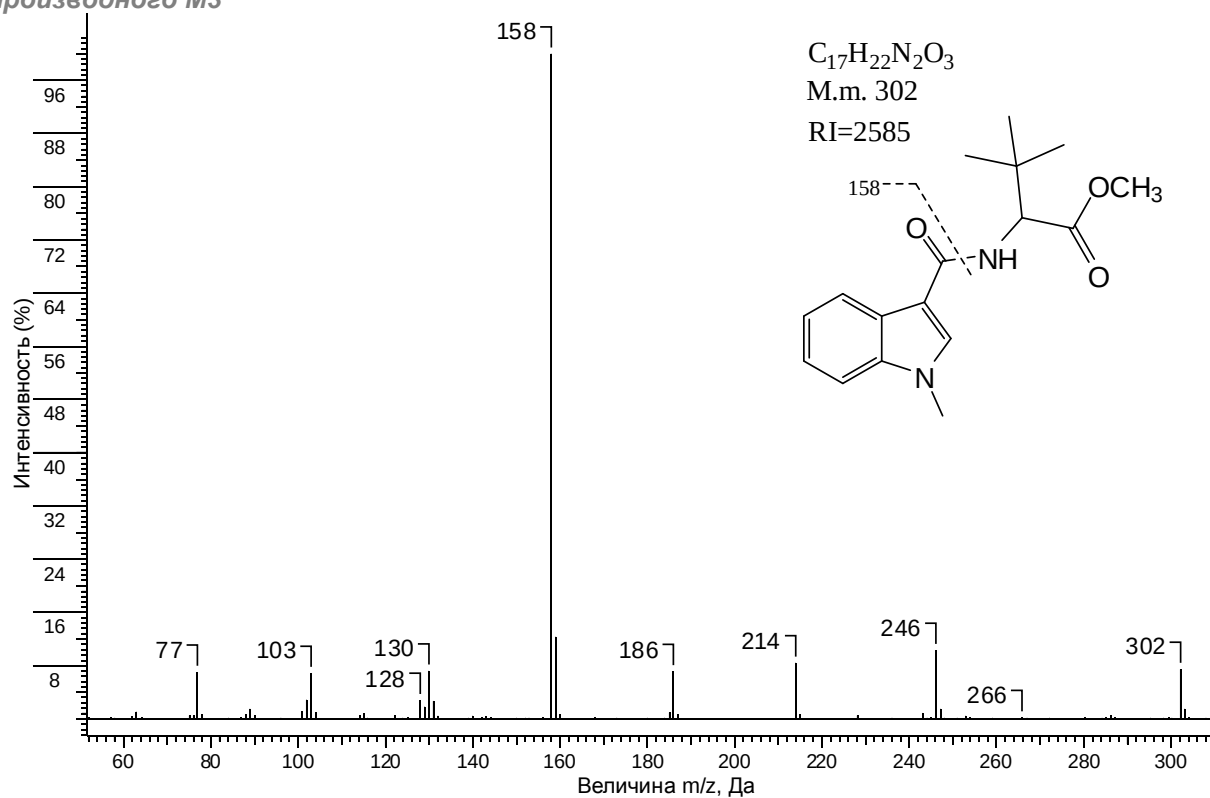


Рис. 6. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметилового эфира метаболита М4

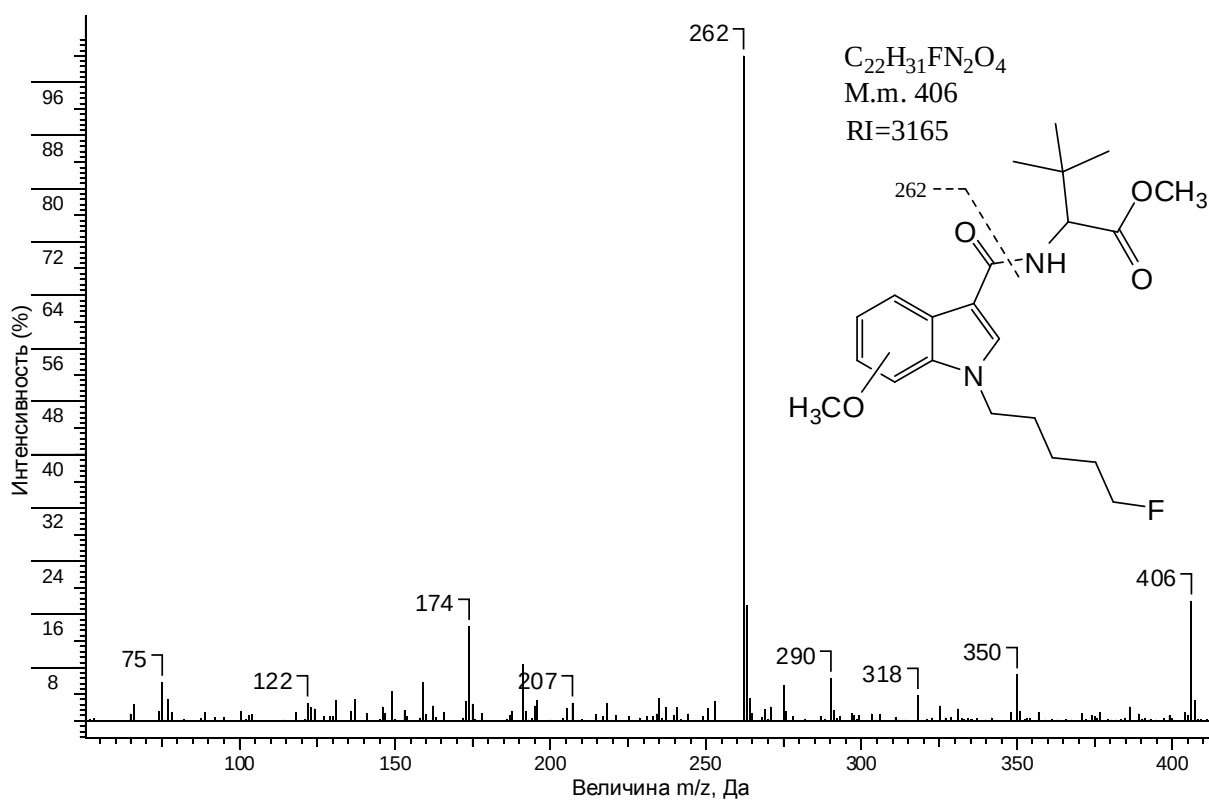


Рис. 7. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики артефакта метилового эфира метаболита М5

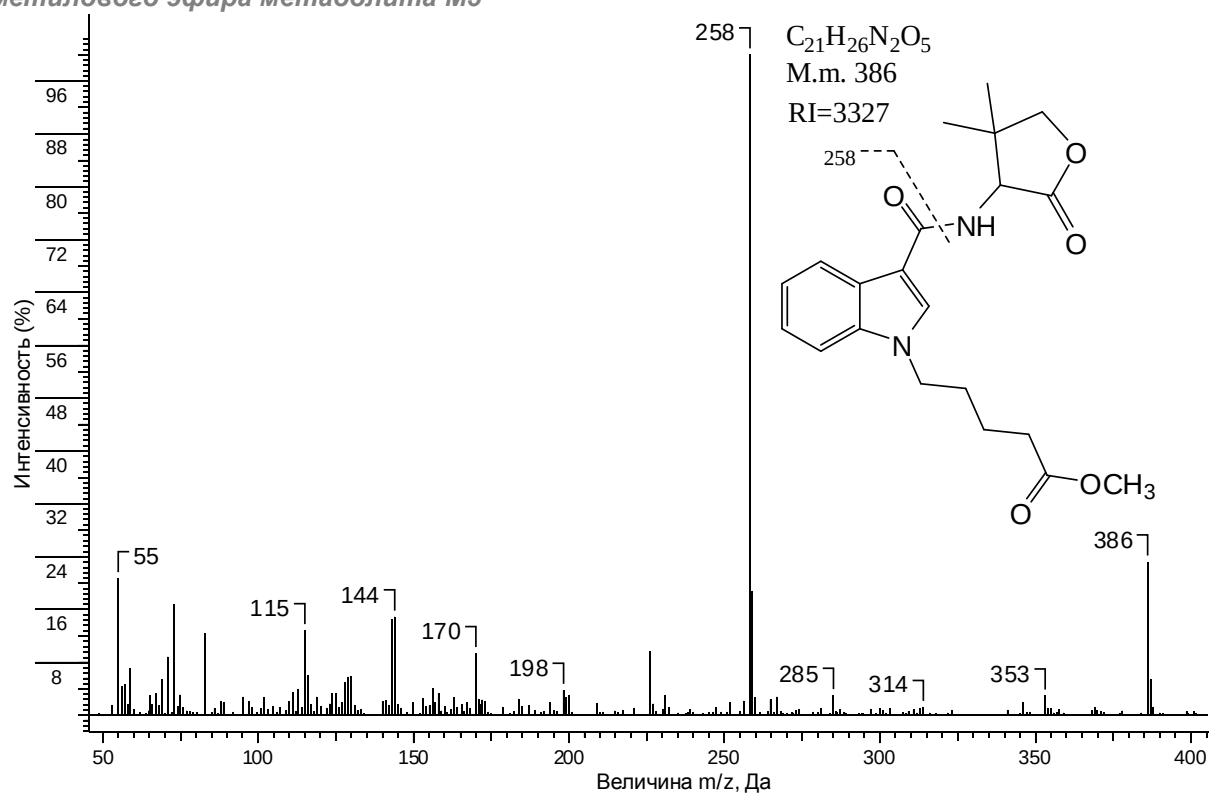


Рис. 8. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметилового эфира метаболита М6

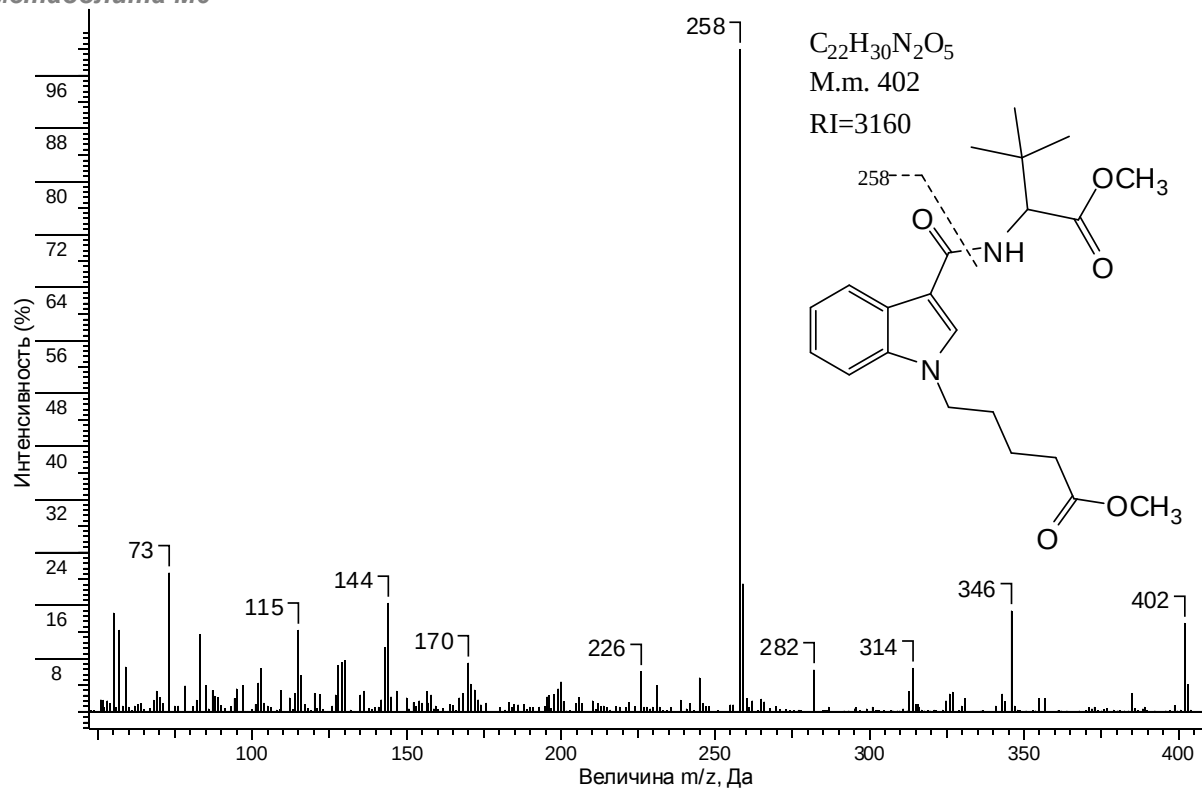


Рис. 9. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики триметильных производных метаболитов М7.1 и М7.2

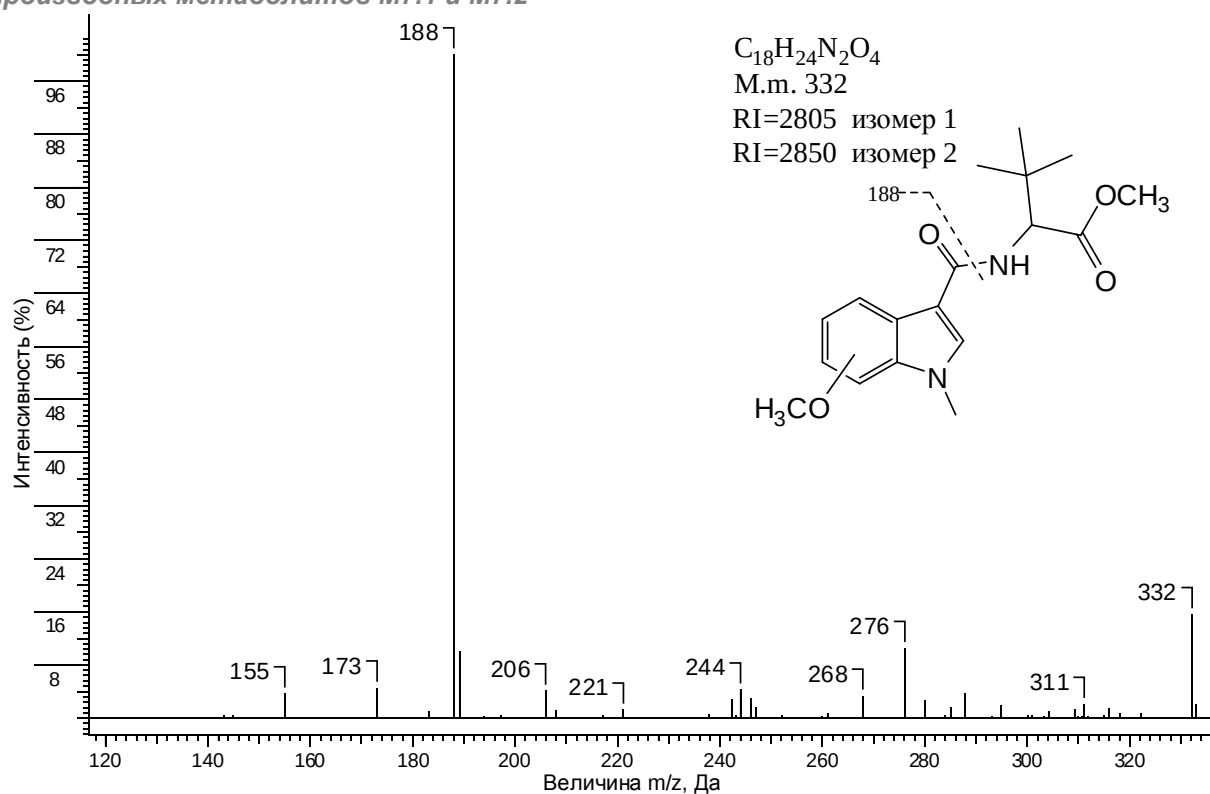


Рис. 10. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики артефакта метаболита М8

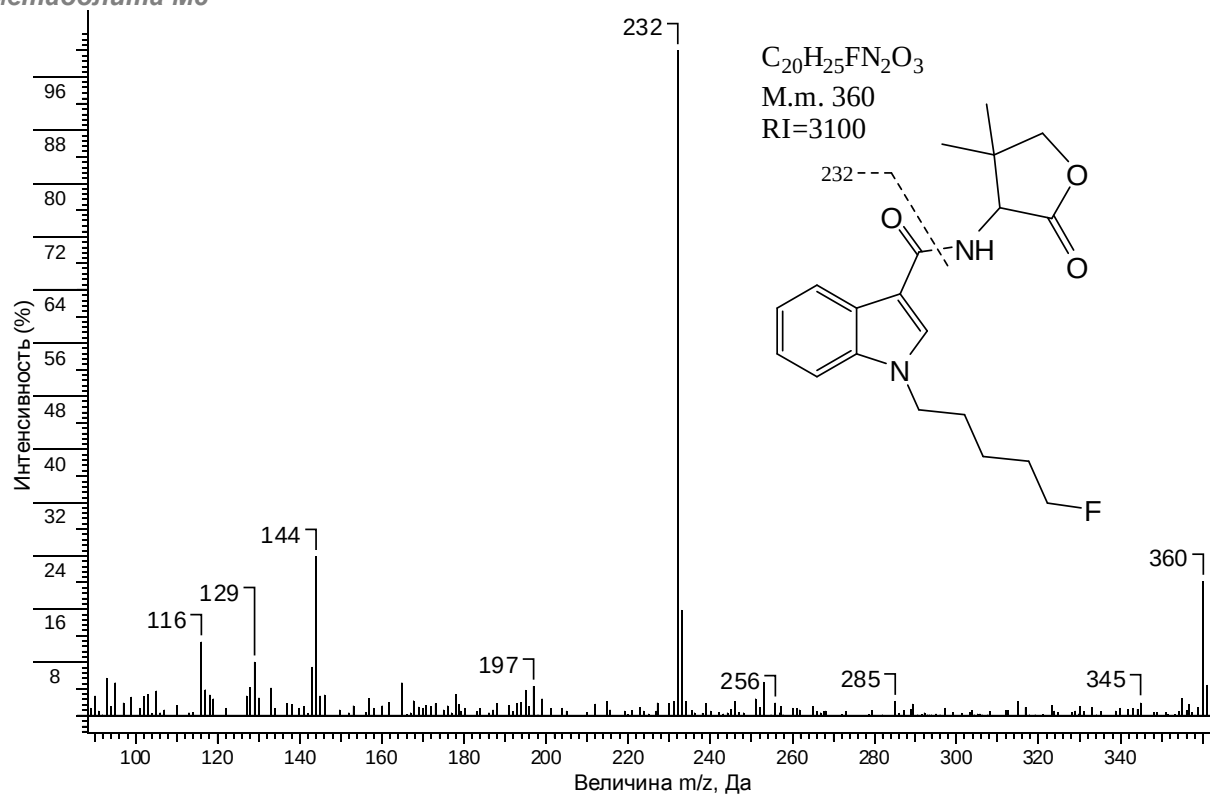


Рис. 11. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики артефакта метилового эфира метаболита М9

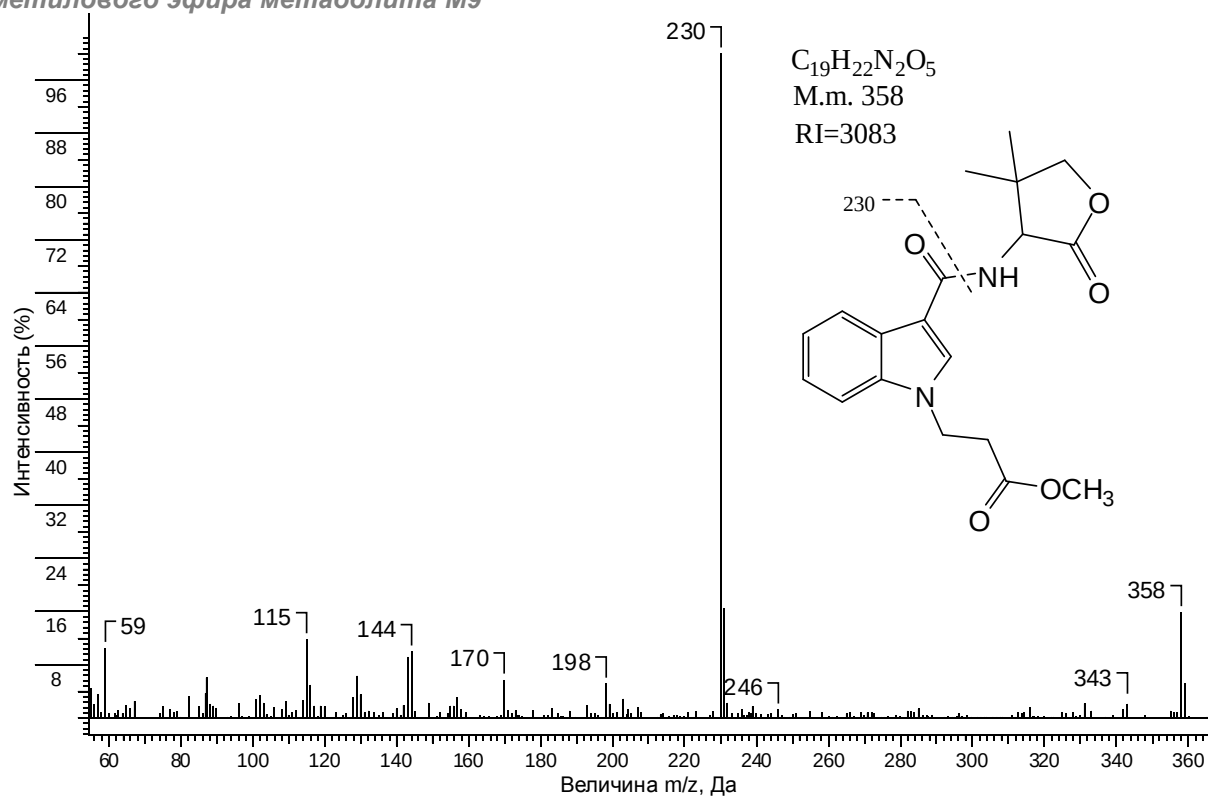


Рис. 12. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики метильного эфира метаболитов М13.1 и М13.2

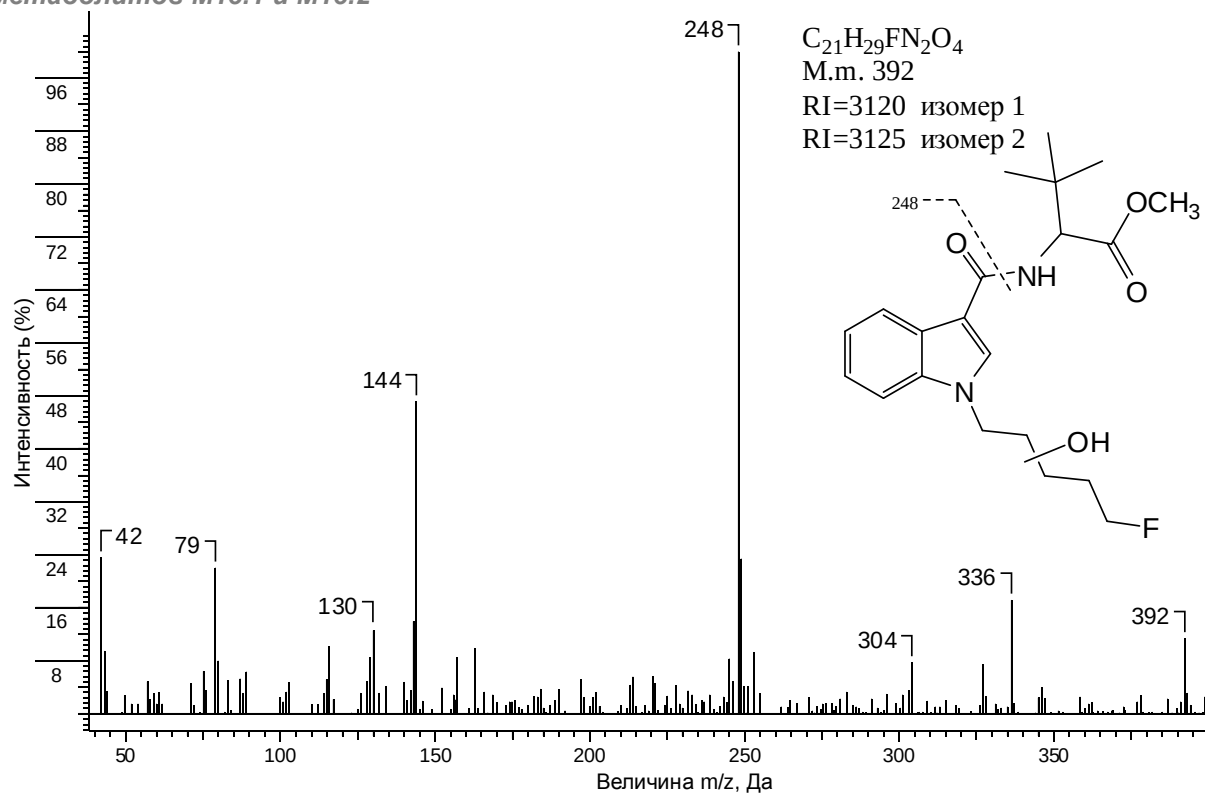


Рис. 13. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики метилового эфира метаболитов M13.1 и M13.2 после ацетилирования

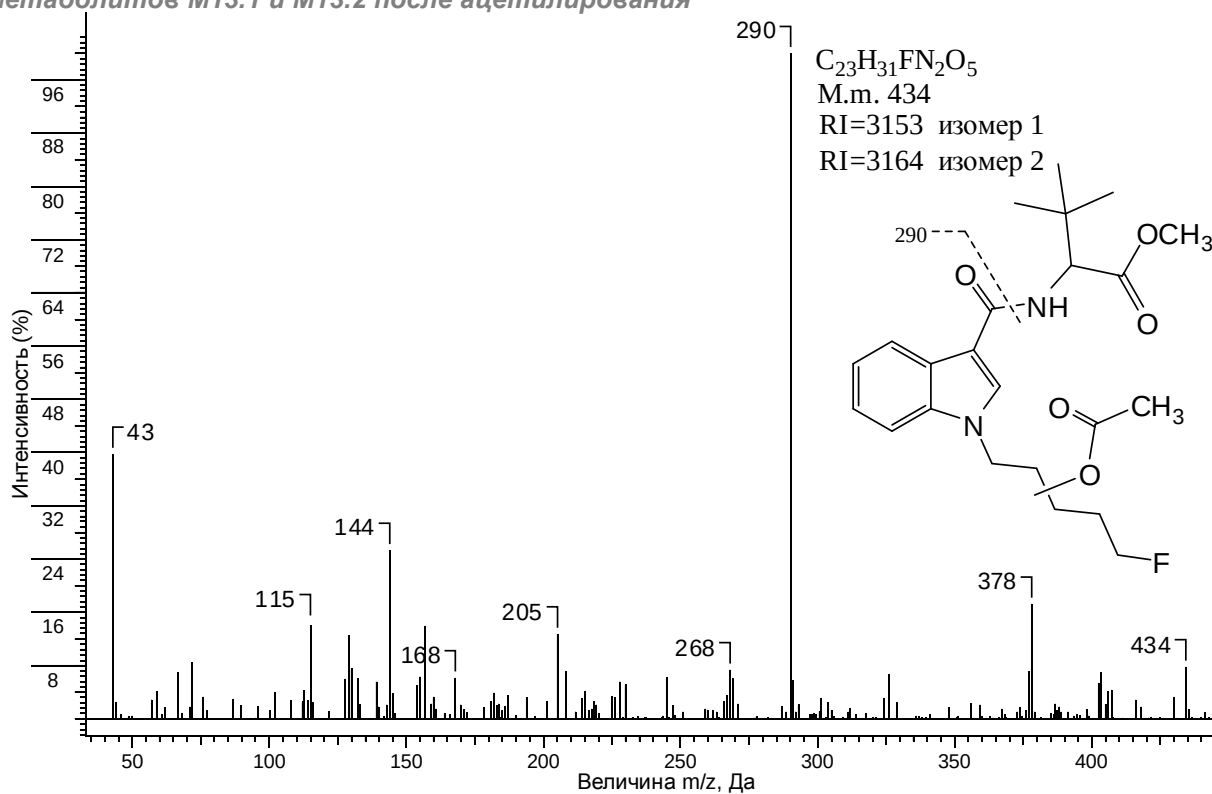


Рис. 14. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики триметилсилильного эфира метаболита M1

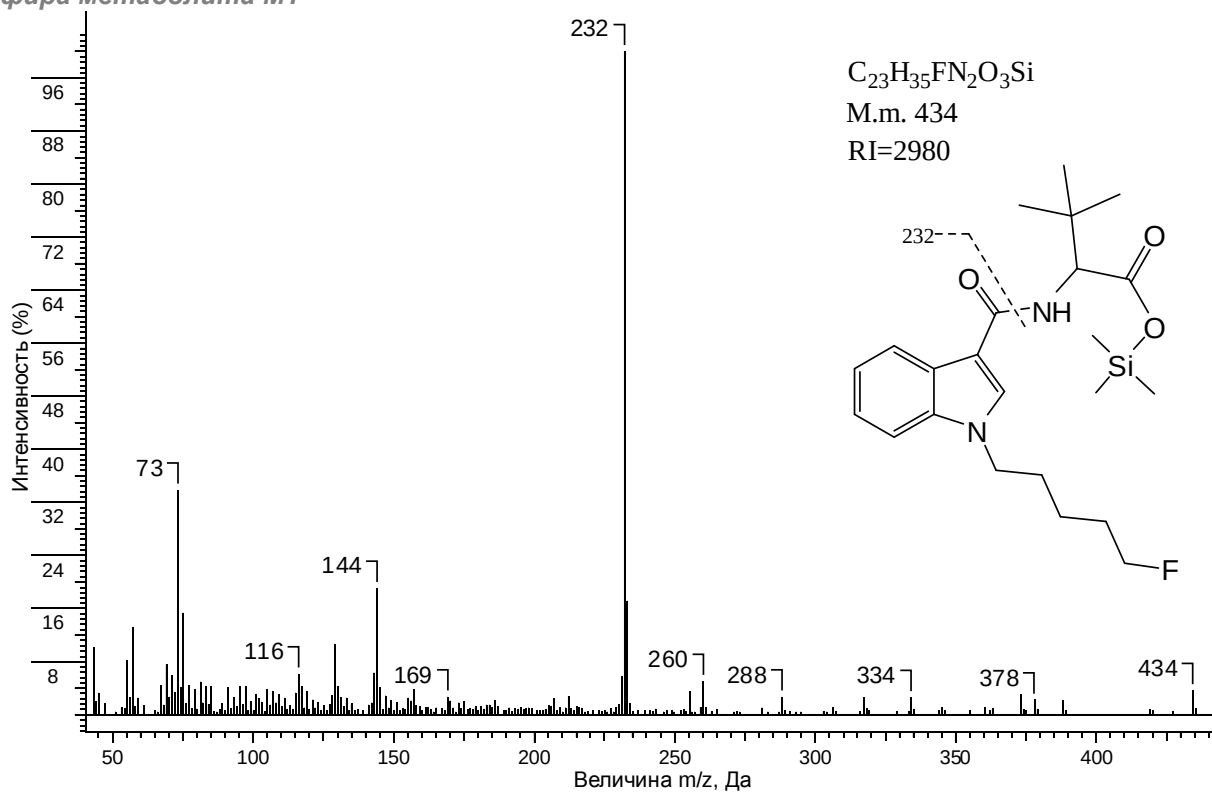
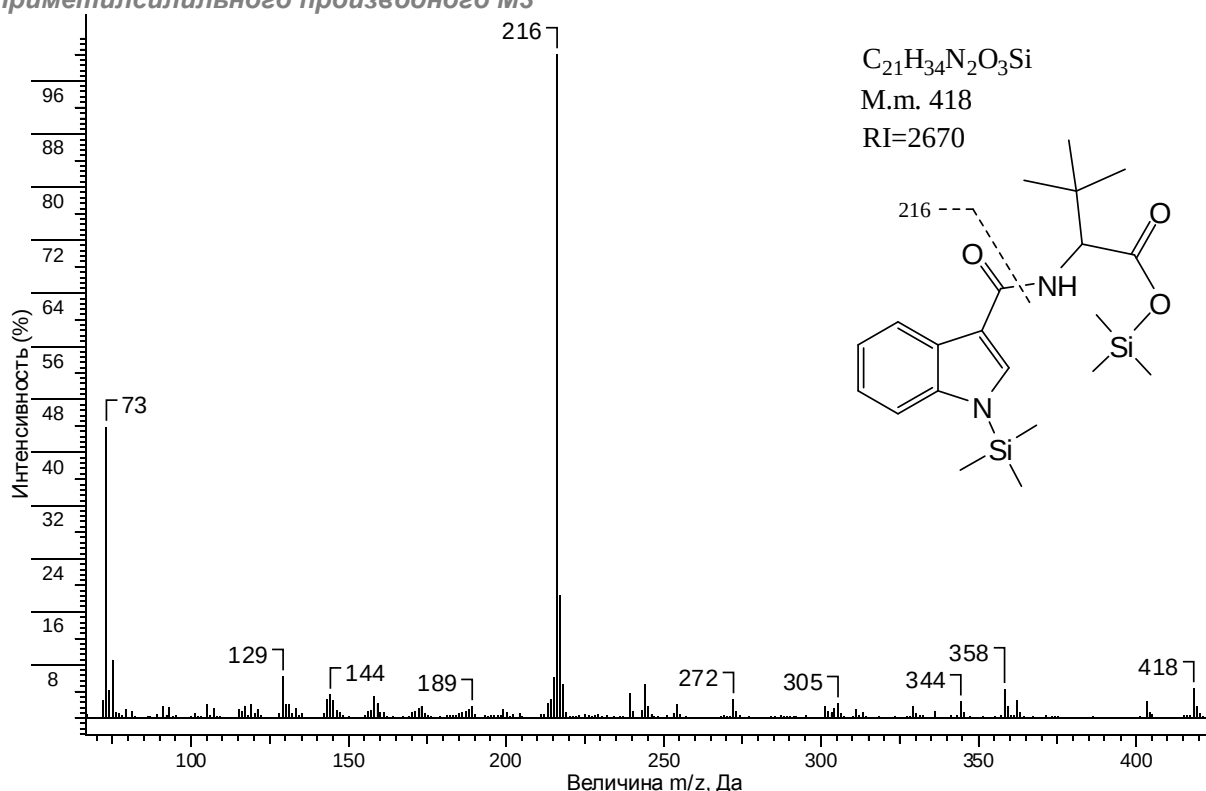


Рис. 15. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики бис-триметилсилильного производного МЗ



При исследовании проб с применением различных видов дериватизации метилированием и последующим ацетилизацией в двух образцах мочи были идентифицированы метаболиты М13.1 и М13.2, имеющие в структуре соединений спиртовую гидроксильную группу в N-алкильном заместителе.

В масс-спектрах метильных производных и артефактов метаболитов MDMB-2201 присутствует молекулярный ион-радикал и ион со 100% интенсивностью, образованный разрывом сигма-связи функциональной группы (амидной или сложноэфирной для М10 – М12) в положении 3. Общим направлением фрагментации, характерным для метиловых эфиров, за исключением метаболитов М10 – М12, является отщепление 2-метилпроп-1-ена, образующегося из трет-бутильного фрагмента с получением ион-радикала $[M-56]^+$.

Необходимость проведения гидролиза (ферментативного или щелочного) на предварительной стадии анализа определяется высокой долей конъюгирования маркеров каннабимиметиков; в силу липофильности маркеров их можно выделять, применяя различные гидрофобные сорбенты, либо сорбенты смешанного типа. Последние дают возможность проводить определение маркеров каннабимиметиков в скрининге мочи при поиске наркотических и лекарственных веществ [7].

При использовании на стадии пробоподготовки ТФЭ проведено фракционирование аналитов на фракции кислотного/основного характера. Все выявленные метаболиты MDMB-2201 обнаружены в первом элюате.

При исследовании семи проб мочи потребителей MDMB-2201 исходное соединение обнаружено не было. В анализируемых образцах выявлено 15 метаболитов фазы I биотрансформации MDMB-2201, что свидетельствует об интенсивном метаболизме данного каннабимиметика в организме человека.

В таблице 1 приведены результаты расчета $\text{Log } P$, K_{oc} ($pH=4.8$) и оценки относительного содержания, а также степени конъюгации метаболитов MDMB-2201. Из представленных данных видно, что основная доля метаболитов фазы I биотрансформации каннабимиметика элиминируется с мочой в виде конъюгатов, что обусловлено их значительной липофильностью.

Таблица 1. Характеристика каннабимиметика MDMB-2201 и его основных метаболитов (n-количество образцов, где было обнаружено соединение)

Каннабимиметик/ метаболит	$\text{Log } P$	K_{oc} ($pH=4.8$)	Доля конъюгирования		Относительное содержание*		
			n	медиана, %	Интервал (n=10), %	n	медиана, %
MDMB-2201	4.06	3869	7	н.д.	н.д.	-	-
M1	3.56	170	7	91.5	100	-	-
M2	1.87	7.18	7	55.8	4.1 – 30.1	7	17.7
M3	2.19	30.1	7	19.3	20.6 – 113.8	7	73.9
M4	2.82	60.3	7	85.2	3.6 – 10.4	7	5.0
M5	1.54	4.05	7	88.0	1.6 – 19.3	7	15.4
M6	2.48	20.3	7	80.3	3.1 – 19.3	7	6.5
M7.1	1.46	10.7	6	36.5	1.3 – 8.8	6	2.1
M7.2	1.46	10.7	5	57.3	1.2 – 5.1	5	4.6
M8	2.61	33.9	7	79.3	1.6 – 8.0	7	5.3
M9	0.93	1.43	7	78.1	3.2 – 31.1	7	17.0
M10	3.56	372	4	65.3	3.8 – 11.9	4	7.9
M11**	2.08 – 2.37	55.7 – 68.0	4	83.7	1.2 – 7.4	4	4.4
M12	2.49	49.3	3	68.3	1.3 – 6.6	3	2.4
M13.1**	2.07 - 2.36	26.1 - 37.5	2	95.6	0.65 – 2.6	2	1.6
M13.2**	2.07 - 2.36	26.1 - 37.5	2	93.5	1.5 – 2.3	2	1.9

* Содержание M1 принято за 100%, расчет значения прочих метаболитов проводили по соотношению площади пиков ионов со 100% интенсивностью в масс-спектре метаболитов. Н.д. – не детектируется.

** Величины $\text{Log } P$ и K_{oc} варьируют в зависимости от местоположения в алкильной цепи гидроксильной группы.

Основным направлением метаболизма MDMB-2201 является гидролиз сложноэфирной группы с образованием метаболита M1. Последний может быть использован в качестве маркера употребления MDMB-2201 при скрининговом анализе мочи с применением метода ГХ/МС. Значительное содержание наблюдается так же для N-дезалкильного

метаболита М3. Прочие метаболиты определяются в моче в незначительных количествах. Метаболиты MDMB-2201 с сохранением сложноэфирной связи в исследованных образцах мочи не выявлены.

Метаболиты M10 – M12, образующиеся в результате гидролиза амидной группы в положении 3 индольного гетероцикла, идентичны мочевым метаболитам потребителей PB-22F [8].

Метилловые эфиры метаболитов M5, M8, M9, будучи термолабильными, при ГХ/МС исследовании образуют лактоны (артефакты) вследствие процесса внутримолекулярной циклизации.

Заключение

В процессе изучения метаболического профиля с использованием ТФЭ и метода ГХ/МС идентифицированы 15 основных метаболитов и маркеров синтетического каннабимиметика MDMB-2201 в моче его потребителей. Основные направления биотрансформации связаны с гидролизом сложноэфирной группы, реакцией N-дезалкилирования и образованием моногидроксилированных производных, которые выводятся с мочой, преимущественно, в конъюгированном виде. Приведены масс-спектры электронной ионизации идентифицированных метаболитов MDMB-2201, результаты расчетов некоторых физико-химических характеристик и степени конъюгации метаболитов. Полученные данные позволяют использовать их при скрининге биологических объектов на наличие синтетических каннабимиметиков.

Список литературы

1. Дворская О.Н., Катаев С.С., Мелентьев А.Б. Идентификация маркеров некоторых синтетических каннабиноидов в биологических объектах: Информационное письмо рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России (протокол № 1 от 17 марта 2017 г.). Ижевск. 34 с.
2. Катаев, С.С., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика PB-22F в моче. *Бутлеровские сообщения* 2014; 37 (2): 114-121.
3. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.06.2014 г. N 578. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164873/
4. Banister S.D., Longworth M., Kevin R., Sachdev S., Santiago M., Stuart J., Mack J.B., Glass M., McGregor I.S., Connor M., Kassiou M. Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chem. Neurosci.* 2016; 7 (9): 1241-54. doi:10.1021/acschemneuro.6b00137

5. Hasegawa K., Wurita A., Minakata K., Gonmori K., Yamagishi I., Nozawa H., Watanabe K., Suzuki O. Identification and quantification of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicol.* 2015; 33 (1): 112-21.
6. Kaneko S. Motor vehicle collisions caused by the 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB in Japan experienced from 2012 to 2014. *Forensic Toxicol.* 2017; 35 (2): 244-51.
7. Mogler L., Franz F., Rentsch D., Angerer V., Weinfurter G., Longworth M., Banister S.D., Kassiou M., Moosmann B., Auwärter V. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA in 'legal high' products and human urine samples. *Drug Test Anal.* 2018; 10 (1): 196-205. doi: 10.1002/dta.2201
8. Risseuw M.D.P., Blanckaert P., Coopman V., Van Quekelberghe S., Van Calenberg S., Cordonnier J. Identification of a new tert-leucinate class synthetic cannabinoid in powder and "spice-like" herbal incenses: Methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-butanoate (5F-MDMB-PICA). *Forensic Sci Int.* 2017; 273: 45-52. doi:10.1016/j.forsciint.2017.01.023

The study of the metabolic profile of cannabimimetic MDMB-2201 in urine using gas chromatography with mass spectrometric detection

Kataev S. S.¹

PhD, Head, Forensic Chemistry Department

Dvorskaya O. N.²

PhD, Assistant Professor, Chair for Toxicological Chemistry

Gofenberg M. A.³⁻⁵

Head, Chemical and Toxicological Laboratory^{3,4}; Senior Lecturer⁵

Dunilin A. V.⁶

Head, Chemical and Toxicological Laboratory

1 – Perm Regional Bureau of Forensic-Medical Expertise, Perm, Russia

2 – Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

3 – Yekaterinburg Regional Narcological Clinic, Yekaterinburg, Russia

4 – Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russia

5 – Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

6 – Kurgan Regional Narcological Clinic, Kurgan, Russia.

Corresponding Author: Dvorskaya Oksana, **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Abstract

The first cases of identifying consumers of cannabimimetics MDMB-2201 during urine testing for narcotic substances in the Russian Federation were registered in March-April 2019 in the cities of Tyumen, Yekaterinburg, and Kurgan. 15 main metabolites and markers of the cannabimimetic MDMB-2201 were identified in the urine of consumers of smoking mixtures using solid-phase extraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. Mass spectra of electronic ionization of the identified metabolites of MDMB-2201 were obtained, the results of calculations of several physicochemical characteristics and the degree of conjugation of metabolites to establish the facts of taking the cannabimimetic MDMB-2201 in the analysis of obtained biologic objects are presented.

Keywords: MDMB-2201, cannabimimetics, metabolites, urine, solid-phase extraction (SPE), gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS)

References

1. Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Melent'ev A.B. Identifikatsiya markerov nekotorykh sinteticheskikh kannabinoidov v biologicheskikh ob'yektakh: informatsionnoye pis'mo. [Identification of markers of some synthetic cannabinoids in biological objects: Information letter]. Izhevsk. 2017: 34 p. (In Russ.)
2. Kataev S.S., Dvorskaya O.N. Identifikatsiya metabolitov kannabimimetika PB-22F v moche [Identification of PB-22F cannabimimetics' metabolites in urine]. *Butlerovskie soobshcheniya [Butlerov Communications]* 2014; 37 (2): 114-21. (In Russ.)
3. O vnesenii izmeneniy v nekotoryye akty Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii v svyazi s sovershenstvovaniyem kontrolya za oborotom narkoticheskikh sredstv: postanovleniye Pravitel'stva Ros. Federatsii ot 23.03.2015 № 578 [On introducing changes to certain acts of the Government of the Russian Federation due to the improvement of control over the circulation of narcotic drugs: Decree of the Government of Russian Federation from 23 Mar 2015 No 1097]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164873/ (In Russ.)
4. Banister S.D., Longworth M., Kevin R., Sachdev S., Santiago M., Stuart J., Mack J.B., Glass M., McGregor I.S., Connor M., Kassiou M. Pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chem. Neurosci.* 2016;7(9):1241-54. doi:10.1021/acscchemneuro.6b00137
5. Hasegawa K., Wurita A., Minakata K., Gonmori K., Yamagishi I., Nozawa H., Watanabe K., Suzuki O. Identification and quantification of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicol.* 2015; 33 (1): 112-21.
6. Kaneko S. Motor vehicle collisions caused by the 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB in Japan experienced from 2012 to 2014. *Forensic Toxicol.* 2017; 35 (2): 244-51.
7. Mogler L., Franz F., Rentsch D., Angerer V., Weinfurter G., Longworth M., Banister S.D., Kassiou M., Moosmann B., Auwärter V. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA in 'legal high' products and human urine samples. *Drug Test Anal.* 2018; 10 (1): 196-205. doi: 10.1002/dta.2201.
8. Risseuw M.D.P., Blanckaert P., Coopman V., Van Quekelberghe S., Van Calenbergh S., Cordonnier J. Identification of a new tert-leucinate class synthetic cannabinoid in powder and "spice-like" herbal incenses: Methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-butanoate (5F-MDMB-PICA). *Forensic Sci Int.* 2017; 273: 45-52. doi:10.1016/j.forsciint.2017.01.023.

Анализ изменений контингента слушателей дополнительных профессиональных программ повышения квалификации

Шматко А. Д.

д.э.н, доцент, заведующий, кафедра медицинской информатики и физики

Гельман В. Я.

д.т.н, профессор, кафедра медицинской информатики и физики

Сердюков Ю. П.

д.т.н, профессор, кафедра медицинской информатики и физики

Ланько С. В.

старший преподаватель, кафедра медицинской информатики и физики

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47*

Автор для корреспонденции: Гельман Виктор Яковлевич; **e-mail:** gelm@sg2104.spb.edu

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье исследованы тенденции в изменениях контингента сотрудников учреждений здравоохранения, обучающихся информационным технологиям по программам дополнительного профессионального образования за последние годы, в частности, изменений возраста слушателей, гендерного состава и уровня образования, и проанализированы возникающие в перспективе проблемы при обучении. Рассмотрены данные 1420 сотрудников учреждений здравоохранения, проходивших обучение в 2014-2018 годах. Показано, что в контингенте медицинских работников в последние годы повышается возраст слушателей и возрастает доля слушателей преклонного возраста, женщины составляют большинство, и их доля возрастает, доля среднего медперсонала доходит до половины слушателей и также возрастает. Проблемы, связанные с изменениями контингента медицинских работников в системе дополнительного профессионального образования требуют новых подходов к преподаванию дисциплин информационного блока. Их разрешение требует адаптации содержательного и корректировки методического уровня преподавания. Намечены возможные пути решения возникающих проблем.

Ключевые слова: контингент слушателей, дополнительное профессиональное образование, медицинская информатика, тенденции, возраст, пол, уровень образования

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-121-131

Для цитирования: Шматко А. Д., Гельман В. Я., Сердюков Ю. П., Ланько С. В. Анализ изменений контингента слушателей дополнительных профессиональных программ повышения квалификации. *Медицина* 2019; 7(3): 121-131

Введение

Обучение на протяжении всей жизни становится все более необходимым, чтобы дать возможность людям не отставать от меняющихся условий на работе, в окружающей

среде, максимально использовать новые возможности для самореализации. Непрерывное обучение является одним из важных принципов, лежащих в основе политики медицинского образования в России [1]. Медицинские вузы предоставляют возможность получения последипломного образования и дальнейшего обучения медицинских работников, что дает им возможность узнать о последних научных достижениях в области медицины и здравоохранения с целью повышения их профессиональных навыков.

В дополнение к сопутствующим требованиям о непрерывности профильного образования, связанного с основной специальностью, информационный взрыв налагает на людей большую ответственность за обновление знаний и компетенций в области информационных технологий (ИТ). Уверенность в использовании компьютеров рассматривается как существенный навык в современном мире.

В медицинских учреждениях также непрерывно идут процессы обновления и насыщения средствами вычислительной техники. Оперативность, точность, надежность передачи и обработки информации в медицине могут и уже делают сегодня решения врачей по-настоящему эффективными, повышают качество лечебного процесса и организации здравоохранения. Поэтому общая позитивная тенденция применения информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения дает неплохие результаты и имеет хорошие перспективы. Однако внедрение информационно-коммуникационных технологий в сферу здравоохранения сталкивается с множеством проблем, связанных, в частности, и с недостаточным уровнем подготовленности медицинских работников к этой деятельности.

Общий уровень владения компьютером в среде медицинских работников все еще достаточно низок [2]. Подготовка в области информатики даже недавних выпускников медицинских вузов и колледжей оставляет желать много лучшего, что уж говорить о более старших возрастных группах медработников. Многие из ныне действующих врачей, медсестер не имели возможности получить подготовку в области информатики. В лучшем случае «джентельменский» набор составляют: игры, работа в качестве оператора с одним специализированным медицинским пакетом, максимум – умение набрать простейший текст в редакторе Word. Редкие специалисты используют компьютер в своей работе профессионально.

Возрастание роли компьютерных технологий в здравоохранении увеличивает заинтересованность каждого медицинского работника в обновлении своих знаний и компетенции в области информатики. Поэтому продолжение профессионального образования необходимо для них, чтобы привести себя в соответствие с изменившимися условиями работы. Это приводит к необходимости получения специализированной подготовки в области информационно-коммуникационных технологий для медицинских работников через систему дополнительного профессионального образования.

В России в течение последних тридцати лет внедряется обучение информационным технологиям в систему медицинского образования. Медицинская академия последипломного образования создала кафедру ИТ в 80-х годах прошлого века, чтобы помочь сотрудникам учреждений здравоохранения в их усилиях по использованию информационных и коммуникационных технологий в своей практике [3]. Основным направлением подготовки слушателей при этом были дополнительные профессиональные программы повышения квалификации для лиц, не имеющих опыта работы с компьютером.

Одной из проблем, затрудняющих повышение качества обучения на кафедрах медицинской информатики, являлись особенности контингента слушателей [4-6]. Контингент слушателей здесь отличается большим разбросом в возрасте, предыдущем опыте (многим работникам ранее не удалось получить подготовку по информационным технологиям) и гендерными различиями [5,6]. Соответственно, возникали значительные различия в скорости восприятия информации у слушателей (обучаемости), что становилось важным фактором, осложняющим процесс обучения информатике [7]. Причем, вследствие возрастных отличий в медицинском последипломном образовании, разброс по степени обучаемости выходил на первое место среди осложняющих факторов [2,6,7].

Ранее проводились исследования контингента слушателей в медицинском последипломном обучении [6,8]. Так, нами в 2005 году проводилось изучение состава слушателей циклов медицинской информатики [6]. Было показано, что средний возраст слушателей равен 43,5 годам, женщин было больше мужчин и сотрудников с высшим образованием было существенно больше медработников со средним образованием. За прошедшее время в среде медицинских работников произошли и продолжают происходить определенные изменения и, соответственно, эти трансформации касаются и обучающихся по программам дополнительного профессионального образования информационным технологиям. Поэтому представляется актуальным выявление тенденций этого естественного развития для возможного учета при организации процесса обучения.

Цель работы

Цель работы состояла в исследовании и анализе тенденций в изменениях контингента сотрудников учреждений здравоохранения, обучающихся информационным технологиям по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации за последние годы, в частности, изменений возраста слушателей, гендерного состава и уровня образования, и последующем анализе возникающих в перспективе проблем при обучении.

Материал и методы исследования

Исследование основано на: а) анализе более чем двадцатилетнего коллективного опыта организации преподавания информационных технологий более чем 6000 медицинским работникам в системе последипломного образования (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (СЗГМУ), Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования); б) анализе личных карточек слушателей; в) анализе бесед и обсуждений со слушателями.

Использованы данные личных карточек слушателей циклов повышения квалификации по современным информационным технологиям на кафедре медицинской информатики и физики СЗГМУ за последние 5 лет (2014-2018 гг.). Выборка содержала 1420 медицинских работников из больниц, поликлиник, диспансеров и медицинских институтов. Возраст слушателей варьировался от 20 до 80 лет.

Результаты и обсуждение

Организация подготовки слушателей

Преподавание информационных технологий на кафедре (в последипломном непрерывном медицинском образовании), преследовало две основные цели [6]. Первая (и основная) – это освоение слушателями компьютерной методологии, формирование необходимых профессиональных компетенций, позволяющих решать конкретные прикладные задачи применения персонального компьютера в различных сферах медицинской деятельности. Вторая цель – это повышение общего уровня компьютерной грамотности слушателей, то есть формирование компьютерно-информационного мышления у слушателей. В соответствии с этими целями и осуществляется организация учебного процесса.

Предлагаемый кафедрой набор вариантов дополнительных профессиональных программ повышения квалификации покрывает широкий спектр потребностей медицинских работников в этом виде подготовки. В настоящее время проводится реализация двух основных видов таких программ: 1) для сотрудников учреждений здравоохранения без опыта работы на компьютере (108 учебных часов), 2) для подготовленных пользователей (20-32 часа). При этом программы для начинающих составляют 65% всех программ.

Анализ контингента слушателей

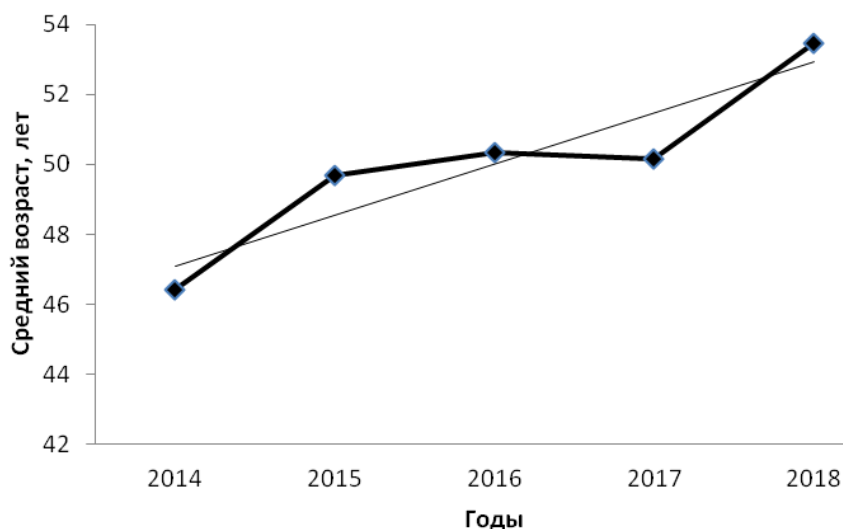
За последние 5 лет на кафедре обучено 1420 специалистов сферы здравоохранения в России. Контингент слушателей был очень различен по возрасту, предыдущему опыту и уровню образования. Мотивация всех слушателей была достаточно высокой и примерно одинаковой. В процессе выполнения работы было показано, что все слушатели оказались способны освоить практические навыки использования информационных технологий, но в разной степени.

На основе данных личных карточек слушателей циклов повышения квалификации по медицинской информатике оценивался тренд в изменениях возраста слушателей, их пола и уровня образования за рассматриваемый пятилетний период.

Возраст слушателей

Из рис. 1 можно видеть, что средний возраст слушателей составляет около 50-ти лет и растет с примерной скоростью полтора года за год (коэффициент регрессии линейной аппроксимации $k = 1,45$). То есть, это в основном люди, окончившие учебное заведение в XX веке, когда обучение информационным технологиям еще не везде было на достаточно высоком уровне.

Рис. 1. Изменение среднего возраста слушателей за время наблюдения (тонкая прямая линия – линейный тренд).



Этот рост, наряду с общим старением населения [9], в частности, связан с тем, что идет постепенный процесс насыщения здравоохранения кадрами, имеющими необходимые компетенции в ИТ-области: улучшилась подготовка по информатике в медицинских училищах и вузах. В соответствии с изменением соотношения владеющих и не владеющих компьютером медицинских работников, меняются и структуры потоков слушателей

требующих обучения ИТ, в особенности, на начальном уровне. Эти изменения, в частности процесс старения контингента слушателей, должны быть учтены при организации соответствующего учебного процесса [10] (например, было бы целесообразно создать специальный курс для слушателей старших возрастных групп).

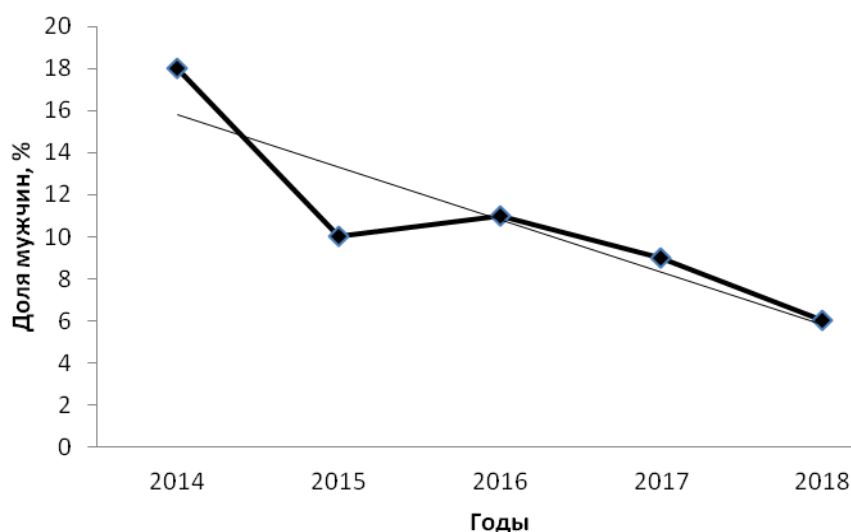
При этом, с одной стороны, необходимо учитывать особенности работы с пожилыми слушателями [9], с другой стороны – снижение общего количества нуждающихся в первоначальном обучении работников здравоохранения, что потребует большей активности в их привлечении к обучению, а также создания более подходящих циклов повышения квалификации для работников здравоохранения, имеющих первоначальную подготовку по ИТ.

Поэтому в настоящее время назрела необходимость, по мере повышения уровня начальной подготовки слушателей, переноса центра тяжести с первоначальной подготовки по информатике на изучение прикладных аспектов медицинской информатики, медицинских информационных систем и их использования в здравоохранении, применения компьютерных статистических методов в медицинских исследованиях и медицинской статистике.

Гендерный состав

Как видно из рис. 2, на учебных курсах по информационно-коммуникационным технологиям женщины преобладают над мужчинами, как и в медицине в целом (по данным за 2014 год 70,3% врачей в Российской Федерации – женщины [11]). Более того, за последние годы наблюдается постоянное падение доли мужчин.

Рис. 2. Изменение доли мужчин в контингенте слушателей за рассматриваемый период (тонкая прямая линия – линейный тренд).

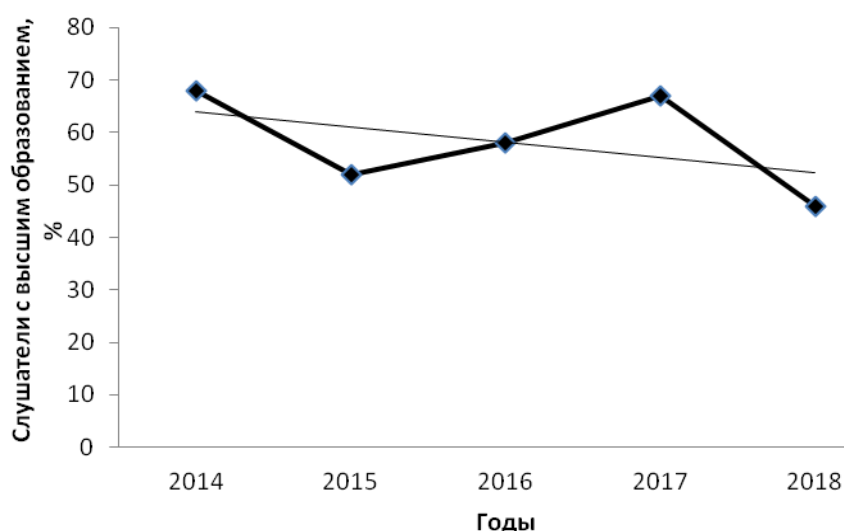


Падение доли мужчин в контингенте слушателей (рис. 2), может быть объяснено их большей склонностью к самостоятельному изучению таких дисциплин, как информационные технологии, и, соответственно, меньшей потребностью в специальном обучении. Естественно, возрастает доля женщин в контингенте слушателей, и в учебном процессе должны учитываться особенности преподавания в женской аудитории.

Уровень образования

Из рис. 3 можно видеть, что, хотя обучающиеся преимущественно имеют высшее образование, наблюдается снижение доли слушателей с высшим образованием. Это объясняется тем, что все большее количество сотрудников со средним профессиональным образованием в медицинских учреждениях начинают работать с компьютером. Соответственно в методике преподавания должны быть учтены особенности работы со средним медицинским персоналом.

Рис. 3. Изменение уровня образования слушателей (тонкая прямая линия – линейный тренд)



Возможные пути решения возникающих проблем

Проблемы, связанные с изменениями контингента медицинских работников в системе последиplomного образования, требуют новых подходов к преподаванию дисциплин информационного блока. Их разрешение требует адаптации содержательного и корректировки методического уровня преподавания.

Для преодоления трудностей в обучении информационным технологиям, связанных с указанными изменениями контингента слушателей, в первую очередь, следует повышать уровень специфичности обучения и, в частности, обеспечивать:

- 1) дифференциацию циклов обучения и учебных программ для разных категорий слушателей;
- 2) разбиение на группы по степени подготовки, возрасту и уровню образования;
- 3) перенос центра тяжести последипломной подготовки с первоначальной подготовки по информатике на изучение прикладных аспектов медицинской информатики, медицинских информационных систем и их использования в здравоохранении, применения компьютерных статистических методов в медицинских исследованиях и медицинской статистике.

Заключение

В статье исследованы тенденции в изменениях контингента сотрудников учреждений здравоохранения, обучающихся информационным технологиям по программам дополнительной профессиональной подготовки за последние годы, в частности, изменений возраста слушателей, гендерного состава и уровня образования, и проанализированы возникающие в перспективе проблемы при обучении. Показано, что в контингенте медицинских работников в системе последипломного образования в последние годы повышается возраст слушателей и возрастает доля слушателей преклонного возраста, женщины составляют большинство, и их доля возрастает, доля среднего медперсонала доходит до половины слушателей и также возрастает. Проблемы, связанные с изменениями контингента медицинских работников в системе дополнительного профессионального образования, требуют новых подходов к преподаванию дисциплин информационного блока. Их разрешение требует адаптации содержательного и корректировки методического уровня преподавания. Намечены возможные пути решения возникающих проблем, в частности, за счет повышения специфичности обучения.

Список литературы

1. Свистунов А.А., Улумбекова Г.Э., Балкизов З.З. Непрерывное медицинское образование для улучшения качества медицинской помощи. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2014; (1): 21-32.
2. Гельман В.Я., Белов Д.Ю., Ланько С.В., Сердюков Ю.П., Тихомирова А.А. Проблемы преподавания информационных-коммуникационных технологий в медицинском последипломном образовании. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2014; (1): 18-25.

3. Гельман В.Я., Тихомирова А.А. Проблемы кафедры информационных технологий в медицинском вузе. *Образование и наука*. 2017; (5): 153-165. doi:10.17853/1994-5639-2017-5-153-165
4. Гельман В.Я. Особенности методики преподавания медицинской информатики в последипломном образовании. В сб.: "Состояние и тенденции информатизации медицины и здравоохранения". СПб.: СПбМАПО, 2001. С. 26-30.
5. Gelman V.; Dmitrieva E.; Lanko S. Learning ICT in continuing vocational education of Russian medical staff: age and gender peculiarities. *Proceedings, European Conference on Educational Research, ECER-2004*. Rethymnon, Greece, 2004. P. 179.
6. Гельман В.Я., Ланько С.В., Дмитриева Е.С. Влияние индивидуальных особенностей слушателей на успешность обучения информатике. В сб.: "Информатика и управление в медицинских системах". СПб.: СПбМАПО, 2006. С. 176-178.
7. Гельман В.Я. Оптимизация скорости преподавания при групповом обучении. *Современное образование* 2017; (2): 36-43. doi: 10.25136/2409-8736.2017.2.22865
8. Хурцилава О.Г., Гончар Н.Т., Лила А.М. Оценка эффективности системы последипломного медицинского образования региона. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2011; (3): 130-137.
9. Гельман В.Я., Непрерывное образование и старение населения. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2019; (2): 18-24.
10. Гельман В.Я., Ланько С.В., Сердюков Ю.П. Организация последипломного обучения информационным технологиям в условиях непрерывного медицинского образования. *Современное образование* 2018; (3): 41-50. doi: 10.25136/2409-8736.2018.3.24735.
11. Процент врачей (мужчины и женщины) всех возрастных категорий. Всемирная организация здравоохранения. Европейский портал информации здравоохранения. URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hlthres_137-of-physicians-by-sex-all-ages/visualizations/#id=31564&tab=table

Analysis of Changes in the Contingent of Trainees of Additional Professional Training Programs

Shmatko A. D.

Doctor of Economy, Assistant Professor, Head, Chair for Medical Informatics and physics

Gelman V. Y.

Doctor of Technology, Professor, Chair for Medical Informatics and physics

Serdyukov Y. P.

Doctor of Technology, Professor, Chair for Medical Informatics and physics

Lanko S. V.

Senior Lecturer, Chair for Medical Informatics and physics

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding Author: Gelman Viktor; **e-mail:** gelm@sg2104.spb.edu

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The paper examines trends in changes in the contingent of health care staff studying information technology at the advanced training courses in recent years, in particular, changes in the age, gender composition and level of education; it also analyzes the problems arising as the consequences of the trends. The data of 1420 health professionals trained in 2014-2018 are reviewed. It has been shown that among the healthcare staff the share of elderly students increases, women make up the majority and their share increases, the proportion of nurses reaches half of the trainees and is also on the rise. The problems associated with changes in the contingent of health professionals attending advanced training courses require new approaches to teaching disciplines of the informatics block. Addressing the problem requires adjustments of content and methodological levels of teaching. Possible solutions to emerging problems are outlined.

Keywords: contingent of trainees, postgraduate education, medical informatics, improvement courses, trends, age, gender, education level

References

1. Svistunov A.A., Ulumbekova G.E., Balkizov Z.Z. Nepreryvnoe medicinskoe obrazovanie dlya uluchsheniya kachestva medicinskoj pomoshchi [Continuing medical education to improve the quality of medical care]. *Meditinskoye obrazovaniye i professional'noye razvitiye [Medical education and professional development]*. 2014; (1): 21-32. (In Russ.)
2. Gelman V.Ya., Belov D.Yu., Lanko S.V., Serdyukov Yu.P., Tikhomirova A.A. Problemy prepodavaniya informatsionnykh-kommunikatsionnykh tekhnologiy v medicinskom poslediplomnom obrazovanii [Problems of teaching information and communication technologies in medical postgraduate education]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina [Prophylactic and clinical medicine]*. 2014; (1): 18-25. (In Russ.)
3. Gelman V.Ya., Tikhomirova A.A. Problemy kafedry informatsionnykh tekhnologiy v medicinskom vuze [Problems of IT Department in a Medical University]. *Obrazovaniye i nauka [Education and Science]*. 2017; (5): 153-165. doi: 10.17853/1994-5639-2017-5-153-165 (In Russ.)
4. Gelman V.Ya. Osobennosti metodiki prepodavaniya medicinskoj informatiki v poslediplomnom obrazovanii. V sb.: "Sostoyaniye i tendentsii informatizatsii meditsiny i zdravookhraneniya" [Features of the methodology of teaching medical informatics in postgraduate education. In "The state and trends of informatization of medicine and public health"]. Sankt-Petersburg: SPbMAPO, 2001. P. 26-30. (In Russ.)
5. Gelman V., Dmitrieva E., Lanko S. Learning ICT in Russian Medical Staff: Proceedings, European Conference on Educational Research, ECER-2004. Rethymnon, Greece, 2004. P. 179.
6. Gelman V.Ya., Lanko S.V., Dmitrieva E.S. Vliyanie individual'nykh osobennostej slushatelej na uspehnost' obucheniya informatike. V sb.: "Informatika i upravleniye v meditsinskikh sistemakh" [The influence of individual characteristics of students on the success of teaching computer science. In "Computer science and management in medical systems"]. Sankt-Petersburg: SPbMAPO. 2006. P. 176-178. (In Russ.)
7. Gelman V.Ya. Optimizatsiya skorosti prepodavaniya pri gruppovom obuchenii [Optimization of the speed of teaching in group learning]. *Sovremennoye obrazovaniye [Modern Education]*. 2017; (2): 36-43. doi: 10.25136/2409-8736.2017.2.22865 (In Russ.)
8. Khurtsilava O.G., Gonchar N.T., Leela A.M. Ocenka effektivnosti sistemy poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya regiona [Evaluation of the effectiveness of the system of postgraduate medical education in the region]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Bulletin of the North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov]*. 2011; (3): 130-137. (In Russ.)

9. Gelman V.Ya., Nepreryvnoe obrazovanie i starenie naseleniya [Continuing education and population aging]. *Meditsinskoye obrazovaniye i professional'noye razvitiye* [Medical education and professional development]. 2019; (2): 18-24. (In Russ.)
10. Gelman V.Ya., Lanko S.V., Serdyukov Yu.P. Organizatsiya poslediplomnogo obucheniya informacionnym tekhnologiyam v usloviyah nepreryvnogo medicinskogo obrazovaniya [Organization of postgraduate education in information technology in the context of continuing medical education]. *Sovremennoye obrazovaniye* [Modern Education]. 2018; (3): 41-50. doi:10.25136 / 2409-8736.2018.3.24735. (In Russ.)
11. Percentage of doctors (men and women) of all age categories. World Health Organization. European Health Information Portal. URL: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hlthres_137-of-physicians-by-sex-all-ages/visualizations/#id=31564&tab=table (In Russ.)

О правовых основах хосписной и иной паллиативной медицинской помощи

О монографии А. А. Понкиной и И. В. Понкина «Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи» (М., ГЭОТАР, 2019)¹

Беликова К. М.¹

д.ю.н., профессор

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Юридический институт

Автор для корреспонденции: Беликова Ксения Михайлова. **e-mail:** BelikovaKsenia@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Материал представляет собой научную рецензию на монографию А.А. Понкиной и И.В. Понкина «Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи» (М., ГЭОТАР, 2019). В рецензии показаны значение и востребованность этой темы. Автор исследует качество указанной научной монографии, показывает ее структуру и основные ее достоинства.

Ключевые слова: медицинское право, медицина, паллиативная медицинская помощь, боль, права инкурабельного больного

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-132-137

Для цитирования: Беликова К. М. О правовых основах хосписной и иной паллиативной медицинской помощи: О монографии А. А. Понкиной и И. В. Понкина «Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи» (М., ГЭОТАР, 2019). *Медицина* 2019; 7(3): 132-137

Актуальность избранной авторами темы подтверждается высокой потребностью в фундаментальном научном правовом исследовании данного круга вопросов.

В конце 2018 – начале 2019 г. разгорелась дискуссия о праве на получение паллиативной медицинской помощи нуждающихся в ней больных. И вызвана она была обсуждавшимися изменениями, предлагавшимися в профильный для этой сферы Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Проводились парламентские слушания в начале февраля с.г. в Госдуме, было множество конференций, публицистических статей в СМИ, разговоров в телеэфире. Но, к сожалению, внесенные в конце концов изменения были весьма фрагментарные и косметические.

¹ Понкина А.А., Понкин И.В. Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 176 с. ISBN 978-5-9704-5253-0. DOI: 10.33029/9704-5253-0-PRP-2019-1-176

И как результат, совершенно выпукло возник вопрос о том, что никто ничего толком-то и не предлагал в части урегулирования и правового обеспечения надлежащего развития и усиления в России системы оказания помощи безнадежно больным и больным, страдающим от болей. При всей благожелательной позиции профильного комитета Госдумы и его конструктивных ожиданиях, качественной обеспечительной правоведческой проработки этого тематического горизонта правоведами произведено не было.

Это исключительно странно, но следует признать, что вопросы правового регулирования паллиативной медицинской помощи (как показали те же парламентские слушания, сверхвостребованные сегодня обществом) почти не находят отражения в серьезных научных трудах отечественных правоведов, за самым редчайшим исключением, к которому мы и обращаемся в настоящей рецензии. А одних лишь общественников-подвижников в развитии паллиативной медицинской помощи в России и врачей в этой сфере недостаточно. Нужен и ресурс правоведческой научной и прикладной мысли.

Увы, на сегодня в России имеется всего лишь две монографии, посвященные правовому регулированию паллиативной медицинской помощи, и обе – авторства к.ю.н. А.А. Понкиной и д.ю.н., проф. И.В. Понкина. Что, конечно, делает честь этим авторам, но совершенно недостаточно в целом для страны. Здесь есть еще и нравственный аспект. Нравственность научных исследований по названному направлению, нравственность как измерение научной деятельности правоведов – это тоже важно.

Предыдущее издание тех же авторов по этой теме [2], к слову, уже становилось предметом нашего разбора (см.: [1]). И в тот раз мы, прежде всего, отмечали высокую нравственность рецензируемой монографии и проделанного в её обеспечение труда её авторов, увенчавшегося выходом той работы. То же самое возможно и нужно сказать и про новую их книгу. Масштабность ссыльно-сносочной, источниковой основы монографии 2019 года, значительность охвата сложнейших вопросов свидетельствуют о колоссальных трудозатратах. И для авторов этот труд явился, видимо, результатом их нравственного социального служения юристов.

Книга 2019 года указанных авторов [3] существенно отличается от их издания 2014 года [2], что позволяет обоснованно говорить о почти полностью новой книге в редакции 2019 г.

В ней исследованы понятие и правовая природа паллиативной медицинской помощи, содержания, структура и объём гарантий прав больных и членов их семей на паллиативную медицинскую помощь, прежде всего, права на купирование или облегчение боли и связанных с её претерпеванием страданий.

Необходимо заметить, что данное правоведческое исследование, подготовленное профессиональными юристами, вышло в свет в крупнейшем медицинском издательстве

страны, что подчеркивает приближенность данного труда к практике и положительную его оценённость также и врачами. И это замечательно, потому что в отрыве от реалий научно-правоведческий труд перестаёт быть жизненным, он просто не особенно нужен (если это не какое-то открытие в науке или серьезная теория).

Структурно исследуемая монография состоит из служебных разделов (предисловия, введения и заключения) и 5 глав.

Предваряется монография замечательным по содержанию предисловием с наименованием «Законотворчество в регулировании паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации» авторства Дмитрия Анатольевича Морозова, известного российского врача, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Сеченовского Университета, председателя Комитета по охране здоровья Государственной Думы ФС РФ. То, что это предисловие заняло аж 10 страниц (с.5–14), указывает на том, что издание еще на стадии подготовки, что называется, задело за живое, вызвало неподдельный и большой интерес профильного Комитета Госдумы и его главы, что писалось это предисловие от души. И это предисловие (мысли, что называется, из первых рук) вызывает самостоятельный читательский интерес, выступая и украшением книги, и введением в неё, и подчёркиванием её высокого экспертного уровня.

Глава 1 «Понятие боли и право на избавление от боли» (с.26–58) исследуемой монографии А.А.Понкиной и И.В.Понкина посвящена опять же не избалованной вниманием правоведов теме – что же такое боль, не с точки зрения врача, а с точки зрения юриста, и можно ли говорить о праве на облечение, купирование, редуцирование, облегчение (или как там еще можно или правильно будет сказать) боли, на каких фундаментальных правах человека зиждется это право, в каких формах оно закрепляется и объективируется. Глава включает 3 параграфа – § 1.1 «Юридическое определение понятия “боль”», § 1.2 «Право на купирование или облегчение боли и связанных с её претерпеванием страданий», § 1.3 «Возраст, с которого человеческое существо способно ощущать и переживать боль: ребёнок на пренатальной стадии как субъект претерпевания боли».

Глава 2 «Понятие, содержание и природа паллиативной медицинской помощи и права на её получение» (с.59–91) рецензируемой монографии реализуется на основе достаточно смелого авторского подхода к раскрытию всей этой темы, объяснению, что есть паллиативная медицинская помощь, каковы ее целевое предназначение и ее природа, какова онтология работы коллективов и лиц, оказывающих больным такую помощь. Даны анализ и определения основных понятий и принципов, обозначены основные проблемные вопросы. Глава 2 включает 4 параграфа: § 2.1 «Понятие и природа паллиативной медицинской помощи», § 2.2 «Паллиативная медицинская помощь как оппозиция и исключительная альтернатива эвтаназии», § 2.3 «Право на получение паллиативной медицинской помощи» и § 2.4 «Право пациента на его посещение

священнослужителем (религиозным служителем) в структуре права на паллиативную медицинскую помощь» и § 2.5 «Особенности организации и оказания паллиативной медицинской помощи родственникам пациента».

В главе 3 «Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи» (с.92–135) рецензируемой монографии упор сделан уже на чисто юридико-технические вопросы, показаны массивы источников и особенности регулирования оказания данного вида помощи в России, в зарубежных государствах, а также на международном уровне. Глава 3 включает 5 параграфов: § 3.1 «Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации», § 3.2 «Понятие и гарантии предоставления паллиативной медицинской помощи в свете зарубежного законодательства и зарубежной судебной практики», § 3.3 «Природа права на паллиативную медицинскую помощь в некоторых правовых позициях зарубежных судебных инстанций», § 3.4 «Международные акты о правах человека и документы международных организаций о паллиативной медицинской помощи и гарантиях её предоставления» и § 3.5 «Документы *lex medica* о паллиативной медицинской помощи и гарантиях её предоставления».

Глава 4 «Педиатрическая паллиативная помощь (паллиативная медицинская помощь детям)» (с.136–162) рецензируемой монографии включает 4 параграфа: § 4.1 «Понятие, особенности организации и оказания педиатрической паллиативной помощи», § 4.2 «Право на игрушку и игру как элемент права ребёнка на получение педиатрической паллиативной помощи», § 4.3 «Правовое регулирование педиатрической паллиативной помощи в Российской Федерации» и § 4.4 «Понятие и гарантии предоставления педиатрической паллиативной помощи в свете зарубежного законодательства». Это раздел очень высокого качества.

Глава 5 «Особенности организации и оказания паллиативной медицинской помощи лицам пожилого возраста» (с.163–166; без внутреннего деления на параграфы) освещает указанные в её наименовании вопросы.

Каждый раздел исследуемой книги А.А. и И.В. Понкиных предлагает читателю не только концептуально и информативно ёмкий объяснительный концепт, доступный для быстрого вхождения в предмет, но и существенную справочную информацию, список ссылок и литературы, ценных как руководство к дальнейшим исследованиям в этом тематическом направлении.

Необходимо отметить высокую актуальность темы противостояния деонтологии паллиативной медицинской помощи в отношении идеологии эвтаназии, хотя, по нашему мнению, и в этом случае решение необходимо принимать ситуационно, и никого нельзя осудить за его желание реализовать свое право на прекращение своей жизни, потому что психо-физическое состояние людей – разное и все по-разному переносят обстоятельства жизни, и для многих жизнь непомерно тяжела.

К числу достоинств работы следует отнести, повторим, её масштабную и разнообразную источниковую базу, включающую, наряду с законодательством Российской Федерации и обсуждавшимися законопроектами, законодательство и официальные документы (в том числе акты судебных органов) 10 зарубежных государств – Австралии, Дании, Исландии, Испании, Италии, Мексики, Норвегии, США, Франции, Швейцарии; международные акты и документы, включая документы международных организаций, в том числе документы *lex biomedica*. Библиографический аппарат оформлен адекватно, ссылки на интернет-источники доступны и актуальны. Авторы проделали значительную работу по введению в научный оборот большого количества ценных для понимания темы паллиативной помощи источников.

Обращает на себя внимание умелое применение авторами в их книге разнообразного научно-методологического инструментария, что позволяет говорить о весьма высоком уровне научно-методологического обеспечения этого труда, но главное – позволяет успешно и адекватно объяснить сложные юридические вопросы достаточно доступным для юристов и неюристов языком, не жертвуя при этом присущей данной теме сложностью, без ненужных упрощений.

Из недостатков исследуемой монографии мы бы обозначили, что при общем очень высоком научном и информативном уровне монографии, ее глава 5, посвященная специфике регулирования оказания паллиативной помощи лицам пожилого возраста, оказалась слабой – всего 4 страницы. Такое ощущение, что авторы просто обозначили этот круг вопросов, не став (а может, не успев) обращаться к ним. Впрочем, нельзя исключать, что следующее издание восполнит этот круг вопросов. Да и не способен этот недостаток перевесить высокое значение и огромную ценность рецензируемой работы Понкиных.

По нашему мнению, врачи и социальные работники в сфере паллиативной помощи, юристы медицинского права – как теоретики, так и практики, специалисты по биоэтике будут обращаться к этому изданию снова и снова для уяснения и др. многих этических концепций и вопросов, как к значимому руководству к современным представлениям о правовом регулировании и нравственно-этическом измерении сферы паллиативной медицинской помощи.

Таким образом, можно констатировать, что А. А. Понкина и И. В. Понкин проделали отличную работу высочайшего качества. Их монография станет важным ресурсом для тех, кто заинтересован в ознакомлении с тематическим горизонтом регулирования и организации сферы паллиативной медицинской помощи, поможет заинтересованным лицам сделать институты и инструменты паллиативной помощи более разнообразными и многообразными, отзывчивыми и эффективными, слаженными и человечными. Настоятельно рекомендуем эту книгу.

Литература

1. Беликова К.М. К вопросу о правах incurable больных. *Медицина* 2013; 1(4): 109-111.
2. Понкина А.А., Понкин И.В. Паллиативная медицинская помощь: Понятие и правовые основы. М.: Изд. ред. журнала "ГлавВрач", 2014. 75 с.
3. Понкина А.А., Понкин И.В. Правовое регулирование паллиативной медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 176 с. DOI: 10.33029/9704-5253-0-PRP-2019-1-176

On the legal basis of hospice and other palliative care: On the monograph by A.A. Ponkina and I.V. Ponkin "Legal regulation of palliative medical care" (M., GEOTAR, 2019)

Belikova K. M.¹

Doctor of sciences (in law), Professor

1 – Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); Institute of Law

Corresponding Author: Belikova Ksenia Michailovna; **e-mail:** BelikovaKsenia@yandex.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

The article is a review of the monograph of I.V. Ponkin and A.A. Ponkina «Pravovoe regulirovanie palliativnoi meditsinskoi pomoshchi [Legal regulation of palliative care]» (Moscow, GEOTAR-Media, 2019). The review shows the significance and relevance of this topic. The author investigates the quality of the indicated scientific monograph, shows its structure and its main advantages.

Keywords: medical law, medicine, palliative care, pain, rights of an incurable patient

References

1. Belikova K.M. K voprosu o pravakh inkurabel'nykh bol'nykh [To the question of the rights of incurable patients]. *Meditsina [The medicine]* 2013; 1(4): 109-111.
2. Ponkina A.A., Ponkin I.V. Palliativnaia meditsinskaia pomoshch': Poniatie i pravovye osnovy [Palliative care: The concept and legal foundations]. Moscow: Ed. Glavvrach, 2014. 75 p.
3. Ponkina A.A., Ponkin I.V. Pravovoe regulirovanie palliativnoi meditsinskoi pomoshchi [Legal regulation of palliative care]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 176 p. DOI: 10.33029/9704-5253-0-PRP-2019-1-176

Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин - 1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы

Илюшин А. Л.¹

Красная Я. Л.¹

Шабалкин П. И.²

1 - «Клиника иммуноонкологии и цитокинотерапии», г. Москва.

2 - «Клиника доктора Фомина», г. Москва.

Автор для корреспонденции: Шабалкин Павел Игоревич, e-mail: p.shabalkin@gmail.com

Финансирование: исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «НПП Фармаклон».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Основной целью исследования была оценка эффективности и переносимости лекарственного препарата фактора некроза опухолей тимозин 1 альфа рекомбинантного (Рефнот) в комплексном лечении HER2/neu и ER/PR отрицательного (трипл-негативного) метастатического рака молочной железы, ранее не получавшего противоопухолевого лечения. Всего в исследование было включено 276 пациентов (женщины 30-70 лет, ECOG 0-2), которых распределяли методом простой рандомизации в одну из наблюдаемых групп сравнения. Исследуемая группа (N=136) с включением Рефнота получала схему лекарственной терапии АС + Рефнот (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день. Рефнот 14–21-й день – в дозе 200 тыс. ЕД (1 мл) 1 раз в день п/к каждые 21 день 6 циклов). Контрольная группа (N=140) получала схему АС (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день каждые 21 день 6 циклов). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичные конечные точки: общий ответ (ПО+ЧО), общая выживаемость. Дополнительно оценивался профиль безопасности терапии. Результаты: медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше в группе Рефнота и составила 8,4 месяцев против 5,8 месяцев в контрольной группе, (p=0,001). Общий ответ также был достоверно выше в группе с включением Рефнота (72% против 55% в контрольной группе, p=0,05). Оба режима терапии имели схожий профиль безопасности. Проявления негематологической токсичности были сравнимы в обеих группах. Выводы: режим терапии АС + Рефнот является безопасным и при этом достоверно улучшает результаты лечения трипл-негативного метастатического рака молочной железы.

Ключевые слова: трипл-негативный рак молочной железы, иммунотерапия, фактор некроза опухолей альфа, фактор некроза опухолей - тимозин 1 альфа рекомбинантный

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149

Для цитирования: Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин - 1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы *Медицина* 2019; 7(3): 138-149

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в России, стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ женского населения России составляет 82,99 на 100000 населения [1]. В последнее время отмечается стабилизация смертности от РМЖ с тенденцией к снижению (за последние 10 лет на – 4%), при продолжающемся росте заболеваемости (за последние 10 лет на 36%). Значительно выросла распространенность РМЖ в России за последние 10 лет: с 307,2 до 439 на 100 тыс. [2]. У больных ранним (операбельным) РМЖ в отдельных прогностически благоприятных группах пятилетняя безрецидивная выживаемость может достигать 98%, однако, приблизительно у трети больных на том или ином этапе заболевания возникают отдаленные метастазы [3]. Гормонотерапия, химиотерапия и таргетная терапия достигли максимума своей терапевтической эффективности в лечении местно-распространенного и метастатического РМЖ (мРМЖ). В зависимости от молекулярно-генетического и гистохимического статуса опухоли выделяют несколько вариантов РМЖ[4]:

- 1) люминальный А: ER (+) и / или PgR (+)/HER-2/neu (-), Ki-67 низкий (менее 14 %);
- 2) люминальный В: (HER2- негативный): ER (+)/HER-2/neu (-) и один (как минимум) из следующих показателей: Ki-67 высокий (более 14 %), PgR (-);
- 3) люминальный В: (HER2- позитивный): ER (+) / HER-2/neu (+) PgR любой/Ki-67 любой
- 4) HER-2- позитивный нелюминальный: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (+);
- 5) тройной негативный (трипл-негативный): ER (-) PgR (-)/HER-2/neu (-)

Определение гистохимического варианта опухоли определяет тактику лечения и прогноз заболевания. Наиболее прогностически неблагоприятную группу составляют пациентки с метастатическим трипл-негативным раком молочной железы, т.к. для этой группы пациенток химиотерапия остается основным методом лечения в связи с отсутствием специфических мишеней (HER-2/neu, ER/PR) для терапии. В связи с этим, возникает необходимость поиска новых возможностей для улучшения результатов лечения этой категории пациенток. Одним из наиболее перспективных направлений в современной онкологии является иммунотерапия опухолей.

Иммунотерапия (также известная как биологическая терапия, биотерапия или терапия, модифицирующая биологический ответ) может улучшить функционирование иммунной системы так, что она более эффективно уничтожает раковые клетки. Местная иммунотерапия доставляет лечение непосредственно в опухоль, а системная иммунотерапия направлена на весь организм, и может быть полезна для остановки

распространения рака или рецидива первичных опухолей на более поздних стадиях рака [5].

Лекарственный препарат фактора некроза опухолей – тимозин альфа 1 рекомбинантный (Рефнот) зарегистрирован и предназначен для лечения онкологических больных. Рефнот был синтезирован генно-инженерными методами на основе не синтетических химиопрепаратов, а эндогенных биологически активных веществ клеток иммунной системы. В составе гибридной молекулы Рефнота соединены два вещества: человеческий фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) и тимозин-альфа 1 – ацетилированный полипептид, состоящий из 28 аминокислот. Каждое из двух соединений, предшественников Рефнота, обладает рядом противоопухолевых эффектов, в основе которых лежат различные молекулярно-клеточные механизмы. Например, ФНО-альфа ускоряет дифференцировку Т-лимфоцитов в клетки-киллеры и повышает активность последних в борьбе с раковыми клетками. Тимозин-альфа 1 усиливает противоопухолевые эффекты клеток иммунной системы, влияя на другие субпопуляции Т-клеток. В гибридной молекуле Рефнота соединились наиболее полезные в плане подавления опухоли свойства ФНО-альфа и тимозина-альфа 1. Согласно доклиническим исследованиям фармакологических свойств, фактор некроза опухолей – тимозин альфа 1 обладает десятикратной активностью в сравнении с фактором некроза опухолей альфа. Зато потенциально негативные качества, в частности, способность нативного ФНО вызывать различные побочные эффекты, были в значительной степени устранены [6]. Этим и объясняется высокая безопасность Рефнота. Препарат широко применяется при лечении таких опухолей, как рак молочной железы и меланома [5,10]. В клинических исследованиях, проведенных ранее для оценки эффективности и безопасности Рефнота в лечении рака молочной железы, Рефнот продемонстрировал высокую эффективность и безопасность [7-11].

Выбор исследуемого режима с включением Рефнота в схему терапии трипл-негативного мРМЖ, основан на необходимости повышения эффективности стандартного режима АС (доксорубицин + циклофосфамид) при сохранении удовлетворительной переносимости терапии. Режим АС является наиболее эффективными и часто применяемыми для лечения мРМЖ. Режим АС включен в действующие клинические рекомендации как оптимальный для химиотерапии трипл-негативного мРМЖ [12]. Доза Рефнота выбрана исходя из инструкции по медицинскому применению Рефнота как наиболее эффективная для лечения рака молочной железы на основании данных, полученных ранее в клинических исследованиях [7-11]. Доза Рефнота в 200 тыс. ЕД в сутки достаточна для оказания необходимого противоопухолевого эффекта и является безопасной.

Пациенты и методы

В этом открытом сравнительном исследовании оценивалась эффективность и безопасность добавления Рефнота к стандартному режиму АС у пациенток с трипл-негативным мРМЖ. Набор пациенток в исследование осуществлялся на базе «Клиники онкоиммунологии и цитокинотерапии» в период с 04.2014 по 09.2017 года. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом исследовательского центра. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз подтверждался морфологическим и гистохимическим методами. Пациентки должны были соответствовать следующим критериям включения:

Пол: женский.

Возраст: 30-70 лет.

ECOG – 0-2.

Морфологически и гистохимически подтвержденный HER2-neu и ER/PR негативный метастатический рак молочной железы.

Стадия IIIB-IV.

Измеряемые опухолевые очаги.

Отсутствие метастазов в головной мозг.

Отсутствие других онкологических заболеваний в анамнезе.

Отсутствие предшествующей терапии по поводу основного заболевания.

Отсутствие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (ОИМ).

Сохранная функция почек, печени, превышение показателей уровня креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ не более 1,25 от нормы.

Гемоглобин < 120 г/л, Лейкоциты < 1.5×10^9 , Тромбоциты < 100×10^9 .

Фракция сердечного выброса левого желудочка - 55-70%.

Дизайн исследования предусматривал 2 параллельные группы сравнения: исследуемая группа с включением Рефнота получала схему лекарственной терапии АС + Рефнот (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день. Рефнот 14–21-й день – в дозе 200 тыс. ЕД (1 мл) 1 раз в день п/к каждые 21 день 6 циклов).

Контрольная группа получала схему АС (доксорубин 60 мг/м в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м в/в в 1-й день каждые 21 день 6 циклов). В случае развития проявлений токсичности 3-4 степени допускалось увеличение интервала между циклами для восстановления показателей до уровня критериев включения, но не более 14 дней, редукция дозы не допускалась. Суммарная доза антрациклинов не превышала 550мг/м². В случае прогрессирования заболевания, пациенты могли продолжать получать дальнейшее лечение по выбору врача. Профилактика тошноты и рвоты, сопроводительная терапия, в т.ч. применение ГКС-Ф и гемотрансфузий проводились по показаниям, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [12]. Распределение по группам осуществлялось методом простой рандомизации с целью обеспечения однородности групп сравнения. Оценка эффективности производилась по критериям RECIST 1.1, после 2, 4 и 6 цикла лечения, оценивался полный и частичный эффект [13-14]. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичными конечными точками были общий ответ (полный ответ + частичный ответ), общая выживаемость. Безопасность терапии оценивалась по критериям US NCI CTCAE v. 5.0 [15] и Medline Plus, US National Library of Medicine [16]. Критерии оценки безопасности включали оценку таких побочных эффектов терапии как: миалгии, фебрильная нейтропения, инфекции, стоматит, тошнота и рвота, местные реакции, гематологическая и кардиотоксичность. Статистический анализ для оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости проводился по методу Каплан-Майер с использованием стратифицированного логарифмического теста, а достоверность различий остальных показателей между группами оценивалась при помощи t-теста, различия считались достоверными при $p < 0,05$. В анализ включались все пациенты, получившие хотя бы 2 цикла терапии.

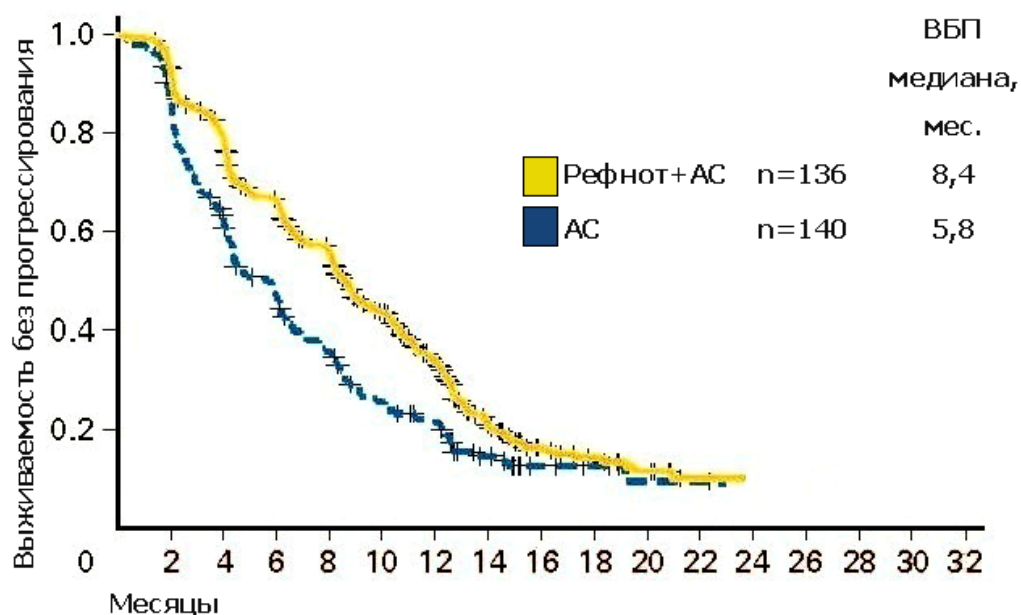
Результаты

В таблице 1 представлены данные по характеристикам групп пациентов. Как видно из таблицы 1 группы были подобраны достаточно однородно по возрастному составу, стадиям заболевания, ECOG статусу и по областям метастазирования опухоли. Следует отметить, что большинство пациентов имели IIIB стадию заболевания, а основным проявлением метастазирования было поражение висцеральных органов (80%). Всего в исследование было включен 281 пациент, в анализ было включено 276 пациентов, 4 пациента были исключены из исследования по причине несоответствия критериям включения, 1 пациент самостоятельно отказался от дальнейшего участия в исследовании после 1 курса терапии. Период наблюдения составил 24 месяца.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

Показатели	Рефнот + АС (n=136)	АС (n=140)
Возраст, лет	55 (31-69)	56 (33-70)
ECOG		
0	57	56
1	69	73
2	10	11
Стадия		
IIIb	97	102
IV	39	38
Метастатические очаги		
Мягкие ткани	12	10
Кости	17	16
Висцеральные	107	114

Рисунок 1. Кривая Каплан-Майера отражающая выживаемость без прогрессирования в группах Рефнот + АС и АС.



На рисунке 1 изображена кривая Каплан-Майера, отражающая выживаемость без прогрессирования в группах сравнения, медиана выживаемости без прогрессирования для группы с включением Рефнота составила 8,4 месяца, для контрольной группы 5,8 месяцев, (ОР = 0,68; ДИ = 95%; $p = 0,001$). Для обеих групп наиболее частым событием, отмеченным при наблюдении, было прогрессирование заболевания – 96%. Медиана общей выживаемости не имела достоверных различий и составила 11,9 в группе Рефнота и 11,2 месяцев в контрольной группе ($p=0,44$).

Таблица 2. Оценка ответа на терапию по критериям RECIST.

Показатели	Рефнот + АС	АС
Пациенты с измеряемыми очагами, чел.	136	140
Общий ответ (ПО+ЧО), % ДИ =95%, p=0,05	72 61-82	55 46-63
Полный ответ N %	11 8	3 2
Частичный ответ N %	87 64	74 53
Стабилизация N %	26 19	41 29
Прогрессирование N %	12 9	23 16

В таблице 2 представлены результаты оценки эффективности терапии в группах по критериям RECIST, общий ответ (ПО+ЧО) на терапию был достоверно выше в группе Рефнота, 72 vs 55 %, p=0,05. В группе Рефнота было зафиксировано 8% полных ответов и 64% частичных, в контрольной группе 2% полных и 53% частичных ответов. Стабилизация болезни отмечена у 19% в группе Рефнота и у 29% пациентов в контрольной группе. Прогрессирование на фоне терапии было отмечено у 9% пациентов в группе Рефнота и у 16% пациентов в контрольной группе.

Результаты оценки безопасности терапии в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Нежелательные побочные реакции III-IV степени на фоне терапии Рефнот + АС и АС.

Показатели	Рефнот + АС (n=136)	АС (n=140)
Нейтропения III-IV ст. N %	114 84	110 79
Фебрильная нейтропения N %	20 15	17 12
Госпитализация (по любой причине) N %	92 68	91 65
Тошнота, рвота N %	43 32	50 36

Стоматит		
N	12	14
%	9	10
Миалгии		
N	4	3
%	3	2
Анемия		
N	9	8
%	7	6
Тромбоцитопения		
N	14	13
%	10	9
Кардиотоксичность, (снижение фракции сердечного выброса более чем на 10% от нормы)		
N	16	18
%	12	13
Инфекции		
N	32	35
%	23	26

В таблице 3 представлены результаты анализа безопасности для сравниваемых режимов терапии, в таблицу включены нежелательные побочные реакции III-IV степени. Достоверных различий по основным критериям оценки безопасности терапии в группах сравнения не зафиксировано, кроме местных реакций (гиперемия кожи) в месте введения Рефнота, они были зафиксированы у 28 (21%) пациентов, все местные реакции были I-II ст., разрешались самостоятельно и не требовали специального лечения. Таким образом, терапия с включением Рефнота в схему АС является вполне безопасной терапевтической опцией для лечения метастатического трипл-негативного рака молочной железы. Схема терапии Рефнот + АС безопасна и обладает токсичностью, сопоставимой со стандартным режимом АС.

Обсуждение

Пациенты с метастатическим трипл-негативным РМЖ по-прежнему составляют наиболее проблемную с точки зрения терапии и результатов лечения группу больных с РМЖ. Для этой когорты пациенток выбор противоопухолевых средств представлен стандартными режимами химиотерапии, обладающими достаточно ограниченными возможностями. Иммуноterapia онкологических заболеваний, является наиболее перспективным направлением в улучшении результатов лечения трипл-негативного РМЖ. Результаты данного открытого сравнительного исследования уверенно продемонстрировали преимущества добавления одного из вариантов иммунотерапии к стандартной схеме лечения мРМЖ. Включение Рефнота в схему АС позволяет существенно улучшить

результаты лечения трипл-негативного метастатического РМЖ, при сохранении хорошей переносимости терапии. Ограничения по критериям включения пациенток в настоящее исследование не позволяют в полной мере оценить потенциал Рефнота в лечении РМЖ, т.к. в данном исследовании не включались пациентки с HER2/neu- и ER/PR-позитивным РМЖ. Для оценки эффективности и безопасности Рефнота в составе таргетной и гормональной терапии необходимо проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований.

Выводы

Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности фактора некроза опухолей тимозин-1 альфа (Рефнота) в составе химиотерапии АС при лечении трипл-негативного метастатического рака молочной железы продемонстрировали целесообразность его применения для лечения мРМЖ. Рефнот достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования и частоту объективных ответов на терапию, по сравнению со стандартной схемой АС, достоверно не изменяя профиль безопасности терапии.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2017. 236 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36.
4. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *J. Oncologist*. 2010; 15 (5): 39-48.
5. Брюзгин В.В., Платинский Л.В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами. Современная онкология 2014; 16(1): 70-75.
6. Шмелёв В.А., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Рефнот. Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей Тимозин-α1, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм, 2010.
7. Владимирова Л.Ю., Подзорова Н.А., Златник Е.Ю. и др. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина-А1 при местно-распространенном раке молочной железы IIb-IIIb стадии. Фундаментальные исследования 2014; (7-4): 921-926.
8. Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е.М., Подзорова Н.А. и др. Рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин-А1: влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии и неоангиогенез при раке молочной железы. Вопросы онкологии 2017; 63(1): 76-81.

9. Гайсина Е.А., Царев О.Н., Филиппов И.А., Петрова С.А. Опыт применения препарата Рефнот в неоадьювантном лечении рака молочной железы. Академический журнал Западной Сибири 2016; (4): 47-48.
10. Славина Е.Г., Черткова А.И., Абрамов М.Е. и др. Рефнот – новый иммуномодулятор в онкологии. *Российский биотерапевтический журнал* 2016; 15(1): 100-101.
11. Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis of Recombinant Tumor Necrosis Factor-Thymosin Alpha 1 in a Complex Treatment of Metastatic Breast Cancer. *J Cancer Sci Clin Oncol* 2019; 6(1): 103.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. М.: 2019.
13. Suzuki C., Jacobsson H., Hatschek T. et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008; 28 (2): 329-44.
14. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H. et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195 (2): 281-9.
15. US-NCI. CTCAE v5.0 Clean, Tracked, and Mapping Document (Excel); 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. (дата обращения 08.10.2017).
16. The American Society of Health-System Pharmacists I. Doxorubicin; 2012. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682221.html>. (дата обращения 08.10.2017).

The results of an open comparative study in parallel groups of the efficacy and safety of the Refnot® (tumor necrosis factor - thymosin - 1 alpha recombinant) drug in the treatment of disseminated triple negative breast cancer

Ilyushin A. L.¹

Krasnaya Y. L.¹

Shabalkin P. I.²

1 - "Clinic of immuno-oncology and cytokine therapy", Moscow.

2 - "Clinic of Dr. Fomin", Moscow.

Author for correspondence: Shabalkin Pavel Igorevich, e-mail: p.shabalkin@gmail.com

Financing: the study was sponsored by NPP Farmaklon LLC.

Conflict of Interest: authors declare no conflict of interest.

Summary

The main objective of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of the tumor necrosis factor thymosin 1 alpha recombinant (Refnot) drug in the complex treatment of HER2/neu and ER/PR negative (triple negative) metastatic breast cancer that had not previously received antitumor treatment. A total of 276 patients (women 30–70 years old, ECOG 0–2) were included in the study and distributed by simple randomization into one of the observed comparison groups. The study group (N = 136) with the inclusion of Refnot received an AC + Refnot drug therapy regimen (doxorubicin 60 mg / m² iv on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m² iv on day 1. Refnot 14-21-th day – at a dose of 200 thousand units (1 ml) once a day, s/c every 21 days for 6 cycles). The control group (N = 140) received an AC regimen (doxorubicin 60 mg/m² iv on day 1 + cyclophosphamide 600 mg/m² iv on day 1 every 6 days for 6 cycles). The primary endpoint was progression-free survival, secondary endpoints: overall response (CR

+ PR), overall survival. Additionally, the safety profile of therapy was evaluated. Results: median progression-free survival was significantly higher in the Refnot group and was 8>4 months versus 5?8 months in the control group ($p = 0.001$). The overall response was also significantly higher in the group with the inclusion of Refnot (72% versus 55% in the control group, $p = 0.05$). Both treatment regimens had a similar safety profile. Manifestations of non-hematologic toxicity were comparable in both groups. Conclusions: AC + Refnot therapy regimen is safe and significantly improves treatment outcomes for triple-negative metastatic breast cancer.

Key words: triple-negative breast cancer, immunotherapy, tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor - thymosin 1 alpha recombinant

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g. [The status of oncological care for the population of Russia in 2016] Moscow: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.)
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ.)
3. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2016; 375: 1925-36.
4. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *J. Oncologist*. 2010; 15 (5): 39-48.
5. V.V. Bryuzgin, L.V. Platinskij. Rol' citokinov v himioterapii zlokachestvennyh opuholej: praktika primeneniya citokinovyh preparatov Refnot® i Ingaron® pri rasprostranennyh opuholevyh processah s mnozhestvennymi metastazami [The role of cytokines in the chemotherapy of malignant tumors: the practice of using the cytokine drugs Refnot® and Ingaron® in common tumor processes with multiple metastases]. *Sovremennaya onkologiya [Modern Oncology]* 2014; 16(1): 70-75. (In Russ.)
6. Shmelyov V.A., Haitov R.M., Pinegin B.V. Refnot. Rekombinantnyj Faktor Nekroza Opuholej Timozin- α 1, preparat s nizkoj sistemnoj toksichnost'yu dlya lecheniya onkologicheskikh zabolevanij [Recombinant Tumor Necrosis Factor Thymosin- α 1, a drug with low systemic toxicity for the treatment of cancer]. Moscow: Refnot-Farm, 2010. (In Russ.)
7. Vladimirova L.Yu., Podzorova N.A., Zlatnik E.Yu. et al. Opyt peritumoral'nogo primeneniya rekombinantnogo faktora nekroza opuholi – timozina-A1 pri mestno-rasprostranennom rake molochnoj zhelezy IIb-IIIb stadia [Experience in the peritumoral use of the recombinant tumor necrosis factor thymosin-A1 in locally advanced stage IIb-IIIb breast cancer]. *Fundamental'nye issledovaniya [Basic Research]* 2014; (7-4): 921-926. (In Russ.)
8. Vladimirova L.Yu., Nepomnyashchaya E.M., Podzorova N.A. et al. Rekombinantnyj faktor nekroza opuholi-timozin-A1: vliyanie na effektivnost' neoad'yuvantnoj himioterapii i neoangiogenez pri rake molochnoj zhelezy [Recombinant tumor necrosis factor-thymosin-A1: effect on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and neoangiogenesis in breast cancer]. *Voprosy onkologii [Oncology Issues]* 2017; 63(1): 76-81. (In Russ.)
9. Gajsina E.A., Carev O.N., Filippov I.A., Petrova S.A. Opyt primeneniya preparata Refnot v neoad'yuvantnom lechenii raka molochnoj zhelezy [Experience with the use of Refnot in the neoadjuvant treatment of breast cancer]. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri [Academic Journal of Western Siberia]* 2016; (4): 47-48. (In Russ.)
10. Slavina E.G., Chertkova A.I., Abramov M.E. et al. Refnot – novyj immunomodulyator v onkologii [Refnot – a new immunomodulator in oncology]. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]* 2016; 15(1): 100-101. (In Russ.)

11. Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis of Recombinant Tumor Necrosis Factor-Thymosin Alpha 1 in a Complex Treatment of Metastatic Breast Cancer. *J Cancer Sci Clin Oncol* 2019; 6(1): 103.
12. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Rak molochnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii [The Ministry of Health of the Russian Federation. Mammary cancer. Clinical recommendations]. Moscow: 2019. (In Russ.)
13. Suzuki C., Jacobsson H., Hatschek T. et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008; 28 (2): 329-44.
14. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H. et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195 (2): 281-9.
15. US-NCI. CTCAE v5.0 Clean, Tracked, and Mapping Document (Excel); 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. (cited 08.10.2017).
16. The American Society of Health-System Pharmacists I. Doxorubicin; 2012. URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682221.html>. (cited 08.10.2017).