



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)



**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
3-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ
110-ЛЕТИЮ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК,
ПРОФЕССОРА А. П. БРЕСТКИНА**

1–2 декабря 2022

Часть 2



Санкт-Петербург
2022

Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
3-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ 110-ЛЕТИЮ
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК,
ПРОФЕССОРА А. П. БРЕСТКИНА**

**Санкт-Петербург
1–2 декабря 2022 года**

Под редакцией Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной

Часть 2

**Санкт-Петербург
2022**

УДК 54+57+61
ББК 24.28.5
С56

Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 3-й Международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина. 1–2 декабря 2022 года / под ред. Л.Б. Гайковой, Н.В. Бакулиной. Ч. 2. — СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. — 216 с.

ISBN 978-5-89588-413-3

Ч. 2 978-5-89588-415-7

Редакционная коллегия: д.м.н., заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В.В. Соколовского доцент *Гайковая Л.Б.*; д.х.н., профессор *Дадали В.А.*; к.п.н., доцент *Иванова И.С.*; к.х.н., доцент *Попов А.С.*; к.х.н., доцент *Чухно А.С.*

Сборник научных трудов предназначен для сотрудников образовательных организаций высшего и дополнительного профессионального медицинского образования, врачей клинической лабораторной диагностики и других специальностей, сотрудников научно-исследовательских институтов и лабораторий, обучающихся медицинских вузов по программам специалитета, магистратуры, ординатуры, аспирантуры, сотрудников органов и учреждений, подведомственных Минздраву России и Роспотребнадзору, должностных лиц органов исполнительной власти, курирующих вопросы укрепления общественного здоровья и оказания медицинской помощи населению и других заинтересованных лиц.

Материалы публикуются в авторской редакции.

Проблемное поле конференции:

- Актуальные вопросы физической, коллоидной, аналитической, органической и неорганической химии природных и биологически активных соединений, а также применение химии в медицинской практике.
- Актуальные вопросы биологической и медицинской химии.
- Инновационные технологии в клинической лабораторной диагностике.
- Современные достижения в доклинических и клинических исследованиях.
- Проблемы теории и практики химико-биологического образования в медицинском вузе.

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ	7
<i>Беляева А.И., Жерегеля С.Н.</i>	<i>7</i>
BNP (NT-proBNP) В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	7
<i>Быков А.С., Молчанов М.В., Пономарева Т.И., Тимченко М.А.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСТАВЕ МЕТАБОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ РОСТЕ СОЛИДНОЙ ОПУХОЛИ САРКОМЫ М1 У КРЫС.....	11
<i>Гайковская Л.Б., Шеламова Д.А., Гулордава М.Д.</i>	
НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПСОРИАЗЕ	17
<i>Галькович К.Р., Соснин Д.Ю.</i>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В ЭЯКУЛЯТЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ СПЕРМЫ.....	24
<i>Гребенкина П.В., Тыщук Е.В., Давыдова А.А., Михайлова В.А., Соколов Д.И.</i>	
ФЕНОТИП ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХОРИОНКАРЦИНОМЫ	30
<i>Морой Р.Е., Асатрян Т.Т., Гайковская Л.Б., Степанян А.Ю.</i>	
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ	33
<i>Павлова Р.Н., Тюнина Н.В., Гайковская Л.Б., Антонова Ж.В., Соколова Е.А.</i>	
К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КЛИНИЧЕСКИХ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	39
<i>Рябинин И.А. Тебенькова Л.А.</i>	
РАЗЛИЧИЯ В КОМПОЗИЦИИ MALDI-МАСС-СПЕКТРОВ КИСЛОТНО-ТРАВЛЕННЫХ КЛЕТОК CANDIDA SPP. И СХОДНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ.....	47
<i>Тыщук Е.В., Столбовая А.Ю., Гребенкина П.В., Маркова К.Л., Соколов Д.И., Сельков С.А., Самойлович М.П.</i>	
ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К ЭНДОГЛИНУ НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА	53

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ57

Акимов Д.Ю., Шабанов П.Д., Добрянская С.С.

Павлова А.С., Хан С.О.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ..... 57

Березкин В.А., Семененко Н.А.

ПОДХОДЫ К ВЗЯТИЮ КРОВИ У ЛАБОРАТОРНЫХ КАРЛИКОВЫХ СВИНЕЙ 61

Гайдай Д.С., Гайдай Е.А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА МОДЕЛИ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У КРЫС 65

Галькович К.Р.

РАЗЛИЧИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ..... 69

Глушков С.И., Жерегеля С.Н.

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ..... 74

Гущин Я.А.

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВВОДИМЫХ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНО, НА РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 83

Капралова М.А., Бреннер П.К., Гордеева О.О., Ганьшина И.П.,

Ходырев Д.С., Хохлова С.В., Колядина И.В., Заварыкина Т.М.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS25487 ГЕНА *XRCC1* С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ С УЧЕТОМ *BRCA*-СТАТУСА ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 86

Лобанов М.Е., Савельева М.С., Майорова О.А.

ПРЕСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД ВОЗМОЖНОЙ ТЕРАПИИ ЦИСТИТА С ПОМОЩЬЮ ЭМУЛЬСИОННЫХ МИКРОГЕЛЕЙ..... 94

Полога Н.Л.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА БАКТЕРИАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ У КРЫС..... 101

<i>Росинский А.Ю.</i>	
ОПТИМИЗАЦИЯ	МЕТОДА
СПАЗМОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СФИНКТОРЕ ОДДИ В УСЛОВИЯХ EX VIVO.....	108
<i>Труханова Ю.А., Куваева Е.В., Яковлев И.П.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА.....	113
<i>Томилев В.О., Кадомцева А.В., Гуленова М.В., Жданович И.В., Пискунова М.С.</i>	
КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	GERMANY
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАН РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ....	117
<i>Хан С.О., Акимов Д.Ю., Акимова М.А.</i>	
БИОПСИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	120

**ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ
ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	124
<i>Антонова Ж.В., Павлова Р.Н., Крылова Л.С., Соколова М.Н.,.....</i>	<i>124</i>
<i>Соколова Е.А., Степанова Н.П.</i>	
АНАЛИЗ ПРИЧИН КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ ПО ДАННЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	124
<i>Бейшебаева Ч.Р.</i>	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНИКИ «ПОРТФОЛИО» В ХОДЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»	133
<i>Витязева О.В., Наумова Л.А.</i>	
ИННОВАЦИИ В СОДЕРЖАНИИ КУРСА ХИМИИ В СООТВЕТСТВИИ С ФГОС НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ.....	137
<i>Иванова И.С., Попов А.С., Гайковская Л.Б.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА И СТРУКТУРИРОВАНИЯ СОДЕРЖАТЕЛЬНЫХ ЛИНИЙ КУРСА «ОБЩАЯ ХИМИЯ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 31.05.04.	
ОСТЕОПАТИЯ	142
<i>Кириллова Н.В., Спасенкова О.М., Нечаева Е.А.</i>	
ОБ ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ БИОХИМИИ СПХФУ	148

<i>Лахвич Ф.Ф., Ринейская О.Н.</i>	
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕАЛИЗАЦИИ ДИДАКТИЧЕСКИХ ПРИНЦИПОВ ОТБОРА СОДЕРЖАНИЯ КУРСА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ.....	152
<i>Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г.</i>	
РЕАЛИЗАЦИЯ ПРИНЦИПА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ КУРСА «ОБЩАЯ ХИМИЯ. БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» СТУДЕНТАМИ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА	161
<i>Литвинова Т.Н., Темзокова А.В.</i>	
ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ ХИМИИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА	169
<i>Лямин А.Н.</i>	
ЛЕКЦИЯ «ВВЕДЕНИЕ В ХИМИЮ ЖИВЫХ СИСТЕМ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.....	174
<i>Новик И.Р., Пиманова Н.А., Жадаев А.Ю., Воронина И.А.</i>	
О ПОДГОТОВКЕ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ХИМИЯ ДЛЯ ЛЮБОЗНАТЕЛЬНЫХ»	181
<i>Орлова И.А., Безродина Н.А., Корсунова Л.С.</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНСКОГО ТЕХНИКУМА НА УРОКАХ ХИМИИ.....	189
<i>Пиманова Н.А., Гуленова М.В., Пискунова М.С., Жданович И.В.</i>	
ЦИФРОВИЗАЦИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ	194
<i>Фофонова Н.В., Попов А.С., Иванова И.С.</i>	
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЕГЭ ПО ХИМИИ ЗА 2019–2022 ГОДЫ И ПРОБЛЕМ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	198
<i>Ярватая М. А., Лазарева Е.К., Королева И.П., Юшкова Е.И.</i>	
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» ПО «БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ» ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАТАХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА	205

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Беляева А.И., Жерегеля С.Н.

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России,*

*Санкт-Петербург, Россия
angelinabelaeva054@gmail.com,*

Sgeregely@bk.ru

BNP (NT-PROBNP) В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

BNP (NT-proBNP) — представитель семейства натрийуретических пептидов. Нарушения в работе сердечно-сосудистой системы приводят к его синтезу и секреции. Основные регуляторные воздействия пептида направлены на нормализацию артериального давления и поддержание объема циркулирующей крови. В статье описывается возможность использования BNP (NT-proBNP) для ранней диагностики сердечной недостаточности у новорожденных.

Ключевые слова: *BNP, сердечная недостаточность, новорожденные, плод.*

Belyaeva A.I., Geregely S.N.

*St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of
Healthcare of the Russian Federation,*

St. Petersburg, Russia

BNP (NT-PROBNP) IN DIAGNOSTICS OF NEWBORNS HEART FAILURE

BNP (NT-proBNP) represents a member of the natriuretic peptide family. The distinction of the cardiovascular system leads it to synthesis and secretion. Peptides' principal regulatory effects are intended to normalize blood pressure and to maintain the blood circulation volume. The possibility of using BNP (NT-proBNP) for early diagnostics of newborns heart failure is described in the article.

Keywords: *BNP, heart failure, newborns, fetus.*

Введение. Инструментальные методы диагностики не всегда позволяют вовремя выявить у новорожденных развивающуюся сердеч-

ную недостаточность. Лабораторные методы исследования помогают выявлять нарушения в работе сердечно-сосудистой системы на начальных этапах их возникновения, когда классические симптомы сердечной недостаточности еще не выражены. В данном обзоре описывается возможность применения BNP (NT-proBNP) в диагностике кардиальной дисфункции у новорожденных [5].

Семейство натрийуретических пептидов. Название натрийуретический пептид (НУП) объединяет группу пептидов ANP, BNP и CNP, стимулом для формирования которых выступают водно-электролитные изменения в организме [2].

ANP (Atrial natriuretic peptide) или предсердный натрийуретический пептид, секретируется при растяжении предсердий сердца, некоторые количества ANP синтезируются в легких и нейронами центральной и периферической нервной системы. В плазме крови ANP циркулирует в форме пептида из 28 аминокислот, 17 из которых формируют кольцо через дисульфидный мостик. ANP секретируется в ответ на растяжение предсердий (увеличение объема внутрисосудистой жидкости при различных патологических состояниях, изменение положения тела из вертикального в горизонтальное, физическая нагрузка). Выработка ANP возрастает под влиянием глюкокортикоидов, вазопрессина, эндотелина или α -адренорецепторов [1].

CNP (Natriuretic peptide C-type), или натрийуретический пептид C-типа, регулирует процессы пролиферации и дифференцировки преимущественно эндотелия сосудов. Уровень этих пептидов в крови возрастает в ответ на миокардиальный стресс, вызванный перегрузкой объемом или давлением, что зачастую происходит при нарушениях работы сердца [1, 4].

BNP (Brain natriuretic peptide) — пептид, обладающий натрийуретическими, а также диуретическими и гипотензивными свойствами, синтезирующийся в миокарде желудочков сердца, в результате чрезмерного растяжения кардиомиоцитов в виде proBNP, представляет собой последовательность из 134 аминокислот. При отщеплении 26-аминокислотного сигнального пептида образуется proBNP, состоящий из 108 аминокислот. Под действием фермента фурина (КФ 3.4.21.75), представляющим собой белковую конвертазу, происходит расщепление proBNP на биологически активный BNP и неактивный NT-proBNP, которые секретируются и попадают в кровоток [8]. Увеличение их синтеза и секреции происходит в результате нарастания диастолического растяжения желудочков и систолического напряжения их стенок. Период полураспада для BNP составляет 20 минут, а для NT-

proBNP — 120 минут, что делает NT-proBNP наиболее предпочтительным в диагностике сердечных нарушений [1, 8].

Свои эффекты НУП осуществляет через рецепторы, расположенные в головном мозге, почках, надпочечниках, а также эндотелии сосудов и эндокарде. Различают три типа рецепторов — А, В и С, посредством которых НУП воздействуют на организм. Рецептор типа А обладает наибольшим сродством к ANP и меньшим к BNP и связан с гуанилатциклазой. Его взаимодействие с предсердным и мозговым пептидами приводит к выработке циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), посредством которого осуществляются все внутриклеточные эффекты НУП. Рецепторы типа В связываются преимущественно с натрийуретическим пептидом типа С, который запускает систему цГМФ. Для рецепторов типа С характерно сродство ко всем видам НУП, он участвует в биodeградации пептидов, осуществляя действие через G-белки [1, 7].

Основные эффекты BNP направлены на поддержание ОЦК и артериального давления. При попадании в кровоток мозговой натрийуретический пептид противодействует почечным механизмам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воздействуя на экскрецию электролитов и воды. Кроме того, BNP осуществляет воздействие на сердце, препятствуя его гипертрофии [1, 3].

BNP (NT-proBNP) у новорожденных. Система натрийуретических пептидов формируется примерно ко II триместру беременности и уже в это время начинает выполнять свои функции, которые направлены на регулирование кровяного давления, солевого и водного обмена у плода. После рождения уровень как BNP, так и NT-proBNP повышаются, достигая своего максимума в первые 3–4 дня после рождения, после чего их содержание снижается. В первую очередь, это связано с гемодинамическими изменениями, в результате которых происходит снижение легочного сосудистого сопротивления и увеличение системного [5]. На формирование сердца и системы НУП большое влияние оказывает плацента, которая получает большую часть сердечного выброса, в результате чего формируется тесная гемодинамическая связь с сердцем. К концу III триместра беременности сопротивление в сосудах пуповины снижается, миокард становится зрелым. Повышение пуповинно-сосудистого сопротивления может приводить к нарушению развития сердца, что в дальнейшем может стать причиной дисфункции миокарда и сердечной недостаточности [5].

У недоношенных новорожденных, в сравнении с доношенными, реакция на пред- и постнагрузку недостаточно совершенна, что обусловлено незрелостью миокарда. Прекращение плацентарного кровотока с низким плацентарно-сосудистым сопротивлением и резкое воз-

растание системного сопротивления приводит к постнагрузке левого желудочка. Увеличение нагрузки на фоне незрелости миокарда приводит к его дисфункции и значительному повышению BNP, а соответственно и NT-proBNP в крови. Наличие гемодинамически значимого открытого артериального протока приводит к преднагрузке, что еще больше увеличивает концентрацию NT-proBNP [5].

Заключение. Сердечная недостаточность, обусловленная патологиями развития и возникающая в раннем постнатальном периоде у новорожденных, является одним из угрожающих жизни осложнений и влечет за собой неблагоприятный исход. Ранняя лабораторная диагностика снижает риск развития тяжелых последствий и способствует формированию правильной тактики лечения [5, 6].

Список литературы

1. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart // *Peptides*. 2019. Т. 111. С. 18–25.

2. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015. Т. 70. № 5. С. 568–572.

3. Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Integration of Biomarkers into the Practice of Treating Patients with Heart Failure: The Role of Determining the Blood Level of Natriuretic Peptides // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017. № 13(6). P. 870–863. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-870-863.

4. Маянский Н.А., Басаргина Е.Н. Натрийуретические пептиды в практике детского кардиолога // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009. № 2. С. 12–16.

5. Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A., Gubich A.A., Chuprik Yu.V. Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021. № 66(2). P. 41–48 (in Russ).

6. Johns MC, Stephenson C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients // *American Journal of Cardiology*. 2008 Feb 4. № 101(3A). P. 76–81. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.028. PMID: 18243864.

7. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение // *Общая реаниматология*. 2009. Т. 5. № 1. С. 89–97.

8. Соловьева Н.И., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Москвитина Т.А., Кугаевская Е.В. (2016). Фурин как пропротеинконвертаза и его роль в нормальных и патологических биологических процессах // *Биомедицинская химия*. № 62(6). P. 609–621.

УДК 577.121

¹Быков А.С., ²Молчанов М.В., ³Пономарева Т.И., ⁴Тимченко М.А.

ФГБУН «Институт теоретической
и экспериментальной биофизики РАН»^{1,2,4},

Пуццино, Россия

ИАТЭ НИЯУ МИФИ¹,

Обнинск, Россия

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»³,

Пуццино, Россия

artemb209@gmail.com¹, lvlaks.m@gmail.com²

tatyanap91875@gmail.com³, maria_timchenko@mail.ru⁴

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСТАВЕ МЕТАБОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ РОСТЕ СОЛИДНОЙ ОПУХОЛИ САРКОМЫ М1 У КРЫС

Методом ЯМР-спектроскопии был проведен анализ изменений метаболитов у крыс с поздней стадией саркомы М1 в зависимости от доли опухоли по отношению к массе тела. Было показано, что при увеличении опухолевой нагрузки возрастала концентрация таких метаболитов, как муравьиная кислота, аллантоин, сукцинат, холин, аланин, n-ацетилглюкозамин, изолейцин и лейцин.

Ключевые слова: метаболомика, ЯМР-спектроскопия, саркома М1.

¹Bykov A.S., ²Molchnov M.V., ³Ponomareva T.I., ⁴Timchenko M.A.

ITEB RAS^{1,2,4}

OINPE NRNU MEPhI¹

Branch of the IBCh RAS in Pushchino³

Pushchino, Obninsk, Russia

STUDY OF CHANGES IN THE COMPOSITION OF BLOOD PLASMA METABOLITES DURING THE GROWTH OF A SOLID TUMOR OF M1 SARCOMA IN RATS

NMR spectroscopy was used to analyze changes in metabolites in rats with a late stage of M1 sarcoma, depending on the proportion of the tumor in relation to body weight. It was shown that with an increase in the tumor burden, the concentration of such metabolites as formic acid, allantoin, succinate, choline, alanine, n-acetylglucosamine, isoleucine and leucine increased.

Keywords: *metabolomics, NMR spectroscopy, M1 sarcoma.*

Введение. Прошло сто лет с тех пор, как Варбург обнаружил изменения при метаболизме рака, однако прогресс в терапевтическом воздействии на метаболизм рака за последнее десятилетие был ограничен. Ранняя диагностика злокачественных опухолей может улучшить результаты лечения пациентов, поскольку опухоли на ранней стадии легче поддаются лечению, можно применять большее количество методов лечения и средняя выживаемость у пациентов на ранней стадии опухоли в разы больше, чем на поздней стадии. Одним из перспективных методов для ранней диагностики развития патологии является ЯМР-спектроскопия [1, 2], которая позволяет быстро, неинвазивно и точно определить состав и количество метаболитов в различных биологических жидкостях. Ранее при исследовании основных изменений в метаболитном составе, наблюдающиеся при развитии саркомы M1 у крыс, нами было показано, что имеются существенные различия в концентрациях метаболитов у здоровых животных в контрольной группе и животных с саркомой M1 через 36 дней после ее введения.

Целью настоящей работы является выявление основных метаболитов, изменение концентрации которых коррелирует с ростом солидной опухоли саркомы M1.

Материалы и методы. В исследовании использовалась группа крыс с солидной опухолью саркома M1. Отбор крови проходил через 36 дней после введения опухоли, когда у крыс наблюдался некроз. Кровь отбирали в вакуумные литий-гепариновые пробирки, центрифугировали (2200 x g, 10 минут) и отбирали плазму, после чего помещали в морозильную камеру и хранили при -20 °C до анализа.

Образцы плазмы крыс (в среднем по 100 мкл каждый) размораживали, добавляли 500 мкл дистиллированной воды и 30 мкл 4 мМ стандарта — 3-триметилсилил-[2,2,3,3-²H₄] пропионата натрия в 1 М фосфатном буфере (pH 7.2), интенсивно перемешивали и центрифугировали при 10000 оборотов в минуту 5мин. Образец в тяжелой воде (600 мкл) помещали в ЯМР-ампулу диаметром 5 мм. Спектры 1D регистрировали на ЯМР-спектрометре с использованием стандартных импульсных последовательностей из библиотеки импульсных последовательностей фирмы «Bruker». Все измерения проводили при температуре 298K (25 °C). Для подавления сигнала от протонов воды использовался метод предварительного насыщения с применением 1D импульсной последовательности CPMG. Число накоплений составляло 64 скана, интервал между сканами — 10 секунд, этого было достаточно для релаксации протонов. Отнесение химических сдвигов проводили

по сигналу ацетату при 1.92 м.д., выступающего в качестве внутреннего образца сравнения.

Для подтверждения наших результатов использовали спектральную базу данных программного обеспечения AMIX фирмы «Bruker». Обработку спектров и вычисление интегралов проводили в программе «TOPSPIN» фирмы «Bruker».

Результаты и обсуждение. В исследовании зависимости концентраций метаболитов от размера опухоли использовалась группа крыс с солидной опухолью саркома M1 на поздней стадии ее развития (36 дней), для которой были проведены измерения веса крыс и размера опухолей. Вес опухоли считался по формуле: $m = \frac{l \cdot h^2}{2}$, где m — вес опухоли (мг), l — длина опухоли (мм), h — высота опухоли (мм). Гистограмма опухолевой нагрузки — отношения массы опухоли к массе тела приведена на рис. 1.

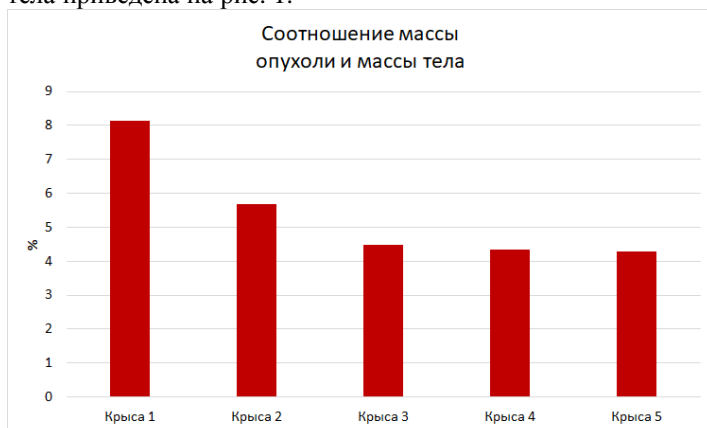


Рис. 1. Опухолевая нагрузка в исследуемой группе крыс с саркомой M1

После отнесения всех сигналов метаболитов ЯМР-спектре, их интегрирования и расчета концентрации метаболитов, исходя из известной концентрации ЯМР-стандарта, были составлены гистограммы (рис. 2–4).

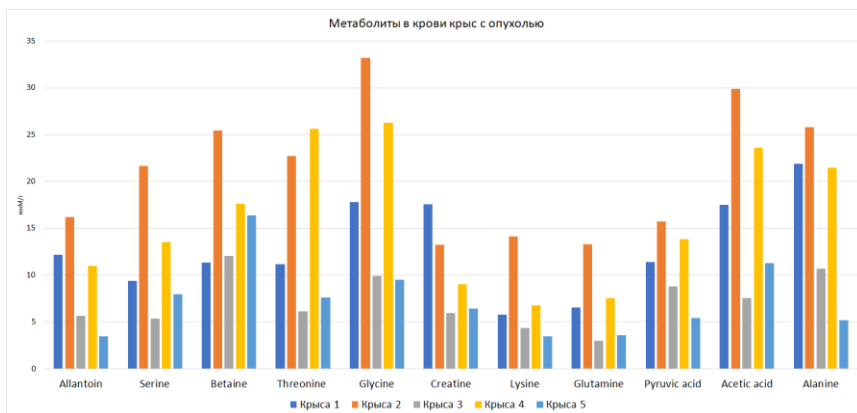


Рис. 2. Концентрации метаболитов в плазме крови крыс с опухолью М1

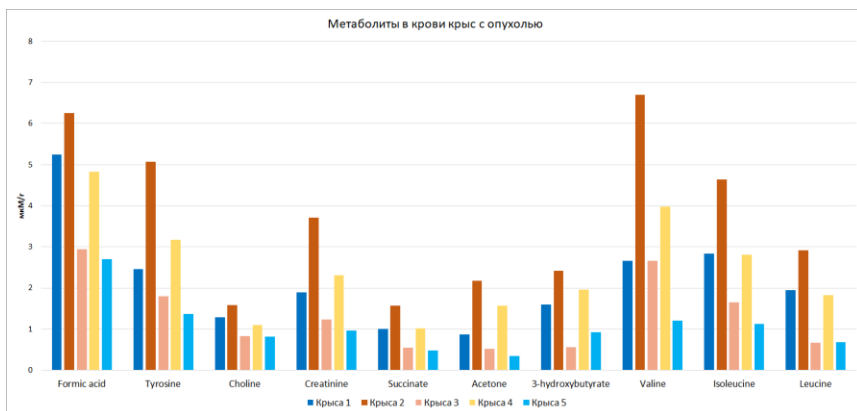


Рис. 3. Концентрации метаболитов в плазме крови крыс с опухолью М1 (продолжение)

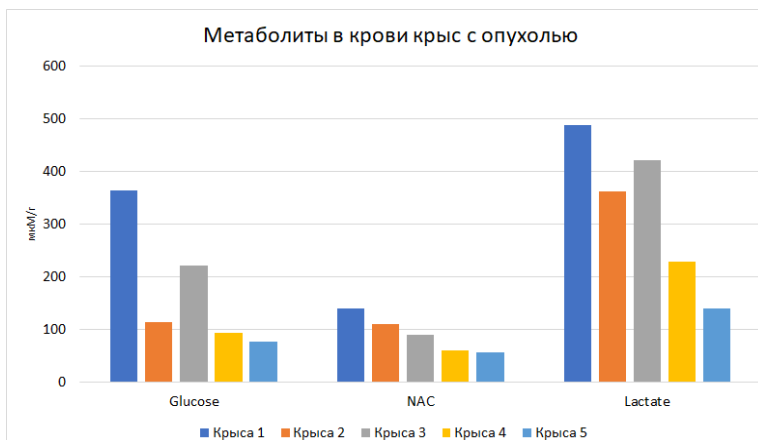


Рис. 4. Концентрации метаболитов в плазме крови крыс с опухолью M1 (продолжение)

Анализ гистограмм позволил определить метаболиты, концентрация которых коррелировала с изменением доли опухоли по отношению к массе тела животного. К таким метаболитам относятся муравьиная кислота, аллантаин, сукцинат, холин, аланин, *н*-ацетилглюкозамин, изолейцин и лейцин (рис. 5).

Воспалительные реакции, связанные с опухолью, могут подавлять активность сукцинатдегидрогеназы (SDH). Например, рецептор-ассоциированный белок 1 фактора некроза опухоли (TRAP1) снижает активность SDH, ингибируя дыхательный комплекс II, что приводит к гиперметилованию ДНК и гистонов в PGL/PCC, подавлению EMT и нейроэндокринной дифференцировки и способствует накоплению сукцината. Повышение содержания аллантаина прогнозирует повышенную активность биосинтеза ацетилкофермента А в митохондриях.

Аминокислоты с разветвленной цепью (изолейцин, лейцин) являются незаменимыми и не могут быть синтезированы *de novo* в организме млекопитающих. Эти пищевые аминокислоты импортируются в клетки различными транспортерами и используются для синтеза нуклеиновых кислот и белков. В обычном состоянии аминокислоты с разветвленной цепью могут метаболизироваться в качестве источника топлива через митохондриальный комплекс α -кетокислот дегидрогеназы, который превращает эти аминокислоты в кетокислоты, генерируя сукцинил-КоА и ацетил-КоА для окисления в цикле Кребса. Накопление этих кислот говорит о нарушении работы митохондриального комплекса α -кетокислот дегидрогеназы при запуске опухолевого процесса.

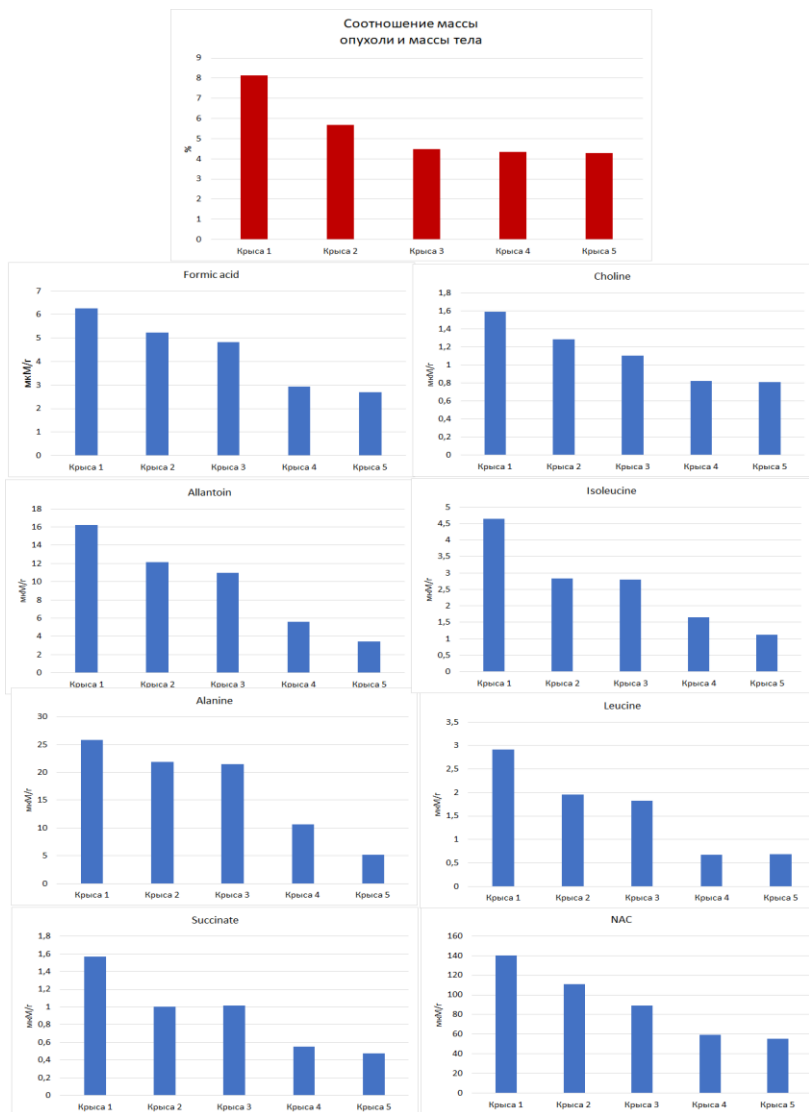


Рис. 5. Метаболиты, зависящие от изменения доли опухоли по отношению к массе тела

Таким образом, методом ¹H ЯМР-спектроскопии было установлено, что при развитии саркомы M1 у крыс с увеличением доли опухоли по отношению к массе тела наблюдается увеличение концентрации ряда метаболитов, таких, как муравьиная кислота, аллантион, сукцинат, холин, аланин, n-ацетилглюкозамин, изолейцин и лейцин.

Список литературы

1. Larkin J.R., Anthony S., Johanssen V.A., Yeo T., Sealey M., Yates A.G., Smith C.F., Claridge T.D.W., Nicholson B.D., Moreland J.A., Gleeson F., Sibson N.R., Anthony D.C. and Probert F. Metabolomic Biomarkers in Blood Samples Identify Cancers in a Mixed Population of Patients with Nonspecific Symptoms // Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2022. Vol. 28. No 8. P. 1651–1661.

2. Casadei-Gardini A., Del Coco L., Marisi G., Conti F., Rovesti G., Ulivi P., Canale M., Frassinetti G.L., Foschi F.G., Longo S., Fanizzi F.P., and Giudetti A.M. 1H-NMR Based Serum Metabolomics Highlights Different Specific Biomarkers between Early and Advanced Hepatocellular Carcinoma Stages // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12. No 1. 241 p.

УДК 616.517.8

Гайковая Л.Б.¹, Шеламова Д.А.¹, Гулордава М.Д.²

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПСОРИАЗЕ

С целью оценки нарушений липидного обмена у пациентов с псориазом в исследование было включено 80 пациентов. В крови определяли общий ХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и рассчитывали коэффициент атерогенности. Установлено, что у пациентов с псориазом наблюдалось повышение содержания общего холестерина в крови за счет холестерина липопротеинов низкой плотности и снижения холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о вовлечении липидного обмена в патологический процесс и приводить к развитию коморбидных состояний у пациентов с псориазом.

Ключевые слова: псориаз, холестерин, липидный профиль.

Gaikovaya L.B.¹, Shelamova D.A.¹, Gulordava M.D.²

¹*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia*

²*Kashkin Research Institute of Medical Mycology of the North-Western
State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia*

VIOLATION OF LIPID METABOLISM IN PSORIASIS

In order to assess the lipid profile in patients with psoriasis, 80 patients were included in the study. In the blood of patients, total cholesterol, TG, HDL-C, LDL-C were determined and the atherogenicity coefficient was calculated. It was found that patients with psoriasis have dyslipidemia compared with the control group, which may indicate a significant involvement of lipid metabolism in the pathological process and lead to the development of comorbid conditions in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, cholesterol, lipid profile.

Актуальность. Псориаз является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием кожи многофакторной природы, характеризуется эпидермальной гиперплазией из-за усиленной пролиферации кератиноцитов, расширения кровеносных сосудов в дерме и инфильтрации иммунными клетками [3, 10]. Согласно глобальному исследованию ВОЗ на 2016 г., около 125 млн человек страдают псориазом, однако его распространенность отличается в разных регионах: от 0,5% в некоторых частях Азии до 8% — в Норвегии[11]. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, в 2018 г. уровень распространенности заболевания составил 242,4 случая на 100 тыс. населения. Наиболее высокая общая заболеваемость псориазом наблюдается в Северо-Западном, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах, где зарегистрированы максимальные показатели [9]. Изучение патогенеза псориаза связано с его высокой распространенностью, длительным рецидивирующим течением, приводящим к инвалидизации пациентов, сочетанием кожных проявлений с висцеральной патологией, нарушениями обмена веществ, включая липидный обмен, иммунного статуса и высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6].

Взаимосвязь между псориазом и повышенной частотой серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наблюдалась в многочисленных эпидемиологических исследованиях. McDonald и Calabresi впервые продемонстрировали, что риск, связанный с сосуди-

стыми заболеваниями, был в 2,2 раза выше у более чем 300 госпитализированных пациентов с псориазом, чем у контрольной группы [2,7]. Многие исследователи идентифицировали псориаз как независимый фактор риска развития ССЗ. Одной из важных причин развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с данным недугом является «атерогенная дислипидемия» [8].

Цель исследования: оценка показателей липидного профиля у пациентов в зависимости от степени тяжести псориаза.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 пациентов с вульгарным псориазом в прогрессирующей и стационарной стадии (40 женщин и 40 мужчин) течением средней тяжести (среднее значение индекса тяжести поражения (PASI — 17)), и тяжелым (PASI >30) находящимся на стационарном лечении в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер». Средний возраст пациентов составил 48 ± 15 лет. Контрольная группа включала 30 добровольцев без заболеваний кожи, и была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании. Забор венозной крови у пациентов осуществлялся: в день поступления в дерматологическую клинику, с соблюдением правил преаналитического этапа.

У всех обследованных в крови измерено количество общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 (Roche, Швейцария) и рассчитывали коэффициент атерогенности. Для анализа липидного профиля отбор проб крови проводили в препрандиальный период, путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) в положении обследуемого сидя с помощью двухкомпонентных систем для забора крови в одноразовые полипропиленовые пробирки типа Vacuette. В качестве активатора свертывания пробирка содержала оксид кремния (SiO₂). Образцы центрифугировали для получения сыворотки при 2500 g в течение 10 минут при комнатной температуре. Уровень общего ХС и ТГ оценивали энзиматическим методом — ферментативным колориметрическим тестом с использованием реагентов Cholesterol Gen.2 и Triglycerides (Roche, Германия). ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП измеряли гомогенным энзиматическим колориметрическим методом с использованием реагентов HDL и LDL- Cholesterol plus 2nd generation (Roche, Германия). Для оценки степени атерогенности крови использовали предложенный А. Н. Климовым в 1977 г. холестеринный коэффициент атерогенности (КА),

который вычисляли по формуле: $KA = (XC \text{ общий} - XC \text{ ЛПВП}) / XC \text{ ЛПВП}$, который не должен быть выше 3,5.

Полученные результаты сравнивали с группой контроля, референтными значениями и в зависимости от степени тяжести псориаза.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета The jamovi project (2021). jamovi (Version 1.6) [Computer Software]. Числовые значения представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля (Me [C25–C75]). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений. Для сравнения двух независимых переменных использовали тест Манна–Уитни. Для сравнения количественных показателей, характеризующих связанные совокупности нами использовался критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень липидов в сыворотке крови оценивался в соответствии с пороговыми значениями по рекомендации National Cholesterol Education Program (NCEP) Цит. по Tietz Clinical Guide to Laboratory tests, 4th ed.

Результаты исследований: При сравнительном анализе полученных данных было выявлено статистически значимое повышение общего ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, КА и снижение ХС-ЛПВП у пациентов с течением средней тяжести (табл. 1) и с тяжелым течением (Таблица №2) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. Показатели липидного профиля у пациентов с псориазом средней тяжести, Me(C25–C75)

Лабораторный показатель	Пациенты с псориазом	Контрольная группа	p	Референтное значение
ХС, ммоль/л	5,6 (4,4–5,82)	4,1 (3,8–4,6)	<0,001	3,4–5,2*
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,09–2,48)	0,91 (0,398–1,08)	0,001	<1,7*
ЛПВП, ммоль/л	1,18 (1,03–1,35)	1,99 (1,62–2,01)	<0,001	>1,45*
ЛПНП, ммоль/л	3,48 (2,32–3,97)	1,3 (0,71–2,3)	<0,001	<3,37*
КА	3,4 (2,9–4,13)	2,65 (1,66–3,03)	0,002	<3,5

Примечание: * Рекомендации экспертов NCEP/АТР III

При анализе липидного профиля у пациентов с псориазом средней степени тяжести установлены статистически значимые различия по сравнению с группой контроля в следующих показателях липидного обмена: общий ХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, КА. У 18% пациентов с псориазом средней степени тяжести выявлено повышение содержания общего ХС в крови [5,6 ммоль/л (4,4–5,82)] по сравнению с референтным интервалом [3,4–5,2 ммоль/л], ЛПНП [3,48 ммоль/л (2,32–3,97)] выше соответствующего порогового уровня [$<3,37$]. 27% пациентов имели тенденцию к снижению ЛПВП [1,18 ммоль/л (1,03–1,35)] против [$>1,45$ ммоль/л]. При этом коэффициент атерогенности в пределах референтных значений.

Таблица 2. Показатели липидного профиля у пациентов с псориазом тяжелой степени, Me(C25–C75)

Лабораторный показатель	Пациенты с псориазом	Контрольная группа	p	Референтное значение
ХС, ммоль/л	5,2 (4,2–5,93)	4,1 (3,8–4,6)	0,002	3,4–5,2*
ТГ, ммоль/л	1,52 (0,84–2,63)	0,91 (0,398–1,08)	0,018	$<1,7^*$
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,14–1,41)	1,99 (1,62–2,01)	$<0,001$	$>1,45^*$
ЛПНП, ммоль/л	2,79 (2,4–3,51)	1,3 (0,71–2,3)	$<0,001$	$<3,37^*$
КА	3,3 (2,47–3,95)	2,65 (1,66–3,03)	0,004	$<3,5$

Примечание: * Рекомендации экспертов NCEP/АТР III

Как видно из табл. 2, у пациентов с псориазом тяжелой степени так же выявлены статистически значимые различия во всех исследуемых показателях липидного спектра по сравнению с группой контроля. У 27% пациентов с псориазом тяжелой степени установлено, что среднее значение общего ХС [5,2 ммоль/л (4,2–5,93)] находится на верхней границе референтных значений [3,4–5,2 ммоль/л], у 32% исследуемых отмечалось снижение уровня ЛПВП [1,21 ммоль/л (1,14–1,41)] по сравнению с пороговым уровнем [$>1,45$ ммоль/л]. Остальные показатели находились в пределах референтных значений.

При сравнительном анализе показателей липидного обмена пациентов с псориазом средней степени тяжести и тяжелой степени статистически достоверных различий выявлено не было.

Таблица 3. Сравнение показателей липидного профиля у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести, Ме (С25–С75)

Лабораторный показатель	Пациенты с псориазом средней степени тяжести	Пациенты с псориазом тяжелой степени	p	Референтное значение
ХС, ммоль/л	5,6 (4,4–5,82)	5,2 (4,2–5,93)	0,901	3,4–5,2*
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,09–2,48)	1,52 (0,84–2,63)	0,792	<1,7*
ЛПВП, ммоль/л	1,18 (1,03–1,35)	1,21 (1,14–1,41)	0,606	>1,45*
ЛПНП, ммоль/л	3,48 (2,32–3,97)	2,79 (2,4–3,51)	0,757	<3,37*
КА	3,4 (2,9–4,13)	3,3 (2,47–3,95)	0,702	<3,5

Примечание: * Рекомендации экспертов NCEP/АТР III

Таким образом, у пациентов с псориазом была установлена дислипидемия, которая подтверждалась повышением концентрации холестерина, ХС-ЛПНП и снижением ХС-ЛПВП у пациентов со средней степенью тяжести. У пациентов с тяжелой формой данные изменения менее выражены. При этом коэффициент атерогенности находился в пределах референтных значений.

Обсуждение. Проведенное нами исследование продемонстрировало наличие изменений в крови у пациентов с псориазом различной степени тяжести. Полученные данные показывают, что липидные нарушения, выявленные у больных псориазом, представлены вариантом дислипидемии с высоким уровнем общего холестерина, низким уровнем ХС ЛПВП и повышенной фракцией липопротеинов низкой плотности — ХС ЛПНП, имеющих значение в оценке атерогенеза [4, 12]. Липопротеины низкой плотности являются основным атерогенным классом. Как известно, повышение концентрации ЛПНП в крови, вызванное избыточным синтезом или сниженным катаболизмом, связано с атеросклерозом. Липопротеины высокой плотности известны как класс антиатерогенных липопротеинов, выполняющих важную функцию — эвакуацию избытков холестерина из сосудистой стенки и тканей. Установленные признаки липидного дисбаланса у обследованных нами больных псориазом различной степени тяжести в большей степени выражены при наличии сопутствующих метаболических рас-

стройств. При этом средние значения коэффициента атерогенности, связанного с риском развития атеросклероза, находятся в пределах референтных значений, однако у некоторых пациентов с течением средней тяжести КА повышается до 4,13, у пациентов с тяжелым течением — до 3,95, что является фактором риска развития атеросклероза. Наши исследования согласуются с мнением ученых, придающих большое значение влиянию дислипидемии на основные механизмы развития риска сердечно-сосудистых осложнений при псориазе [5, 12], а также с установленными нами данными об активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с псориазом [1].

Выводы. Оценка показателей липидного обмена при псориазе является существенным дополнением к пониманию патогенеза заболевания, но и является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с псориазом.

Список литературы

1. Гайковая Л.Б., Шеламова Д.А., Гулордава М.Д., Ермаков А.И., Замятин К.Н. Показатели нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с псориазом на стандартной терапии // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 3 декабря 2020 года / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Ч. 1. СПб: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. С. 236–243.
2. Caiazza G., Fabbrocini G., Di Caprio R, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: lights and shadows. *Front Immunol.* 2018. № 9. P. 1668. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01668>.
3. Eberle FC., Bruck J., Holstein J., Hirahara K., Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis F1000res (2016). № 5. P. 770. [10.12688/f1000research.7927.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.7927.1)
4. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002. № 287(3). P. 356–359.
5. Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J., Armstrong A.W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review // *British Journal of Dermatology.* 2013. № 168(3). P. 486–495.
6. Mansouri B., Kivelevitch D., Natarajan B. et al. Comparison of coronary artery calcium scores between patients with psoriasis and type 2 diabetes // *JAMA Dermatol.* 2016. № 152.
7. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in patients with psoriasis // *New England Journal of Medicine.* 1973. № 288. 912 p. <https://doi.org/10.1056/NEJM197304262881715>.

8. Millán-Núñez-Cortés J., Pedro-Botet Montoya J., Pintó Sala X. Atherogenic dyslipidemia and residual risk. State of the art in 2014 // Clin Investig Arterioscler. 2014. № 26(6). P. 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.09.004>.

9. Tsai T.F., Wang T.S., Hung S.T. et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. J. Dermatol. Sci. 2011. № 63(1). P. 40–46. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.03.002.

10. Vičić M., Kaštelan M., Brajac I., Sotošek V., Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. International Journal of Molecular Sciences. 2021. № 22(21). P. 11574. <https://doi.org/10.3390/ijms222111574>.

11. Yakubovich A.I. World Health Organization. Global Repon on Psoriasis: World Health Organization, 2016. Accessed December 1, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> Correction of violations of a lipidic exchange at patients with psoriasis. Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases. 2011. № 6. P. 29–32.

УДК 616.69-008.8:577.112.853]-07

Галькович К. Р.¹, Соснин Д.Ю.²

¹АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения»

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера»,

Пермь, Россия

kr20211@yandex.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В ЭЯКУЛЯТЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ ВЯЗКОСТИ СПЕРМЫ

Исследована концентрация интерлейкина-8 (ИЛ-8, англ.IL-8) в семенной плазме мужчин с повышенной вязкостью эякулята (основная группа) и здоровых мужчин (группа сравнения). Отмечен значительный разброс данных — от 0,202 пг/мл до 174,5 пг/мл. Статистически значимого различия между группами выявлено не было ($U=407,0000$, $p=0,863852$). Отсутствует корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-8 и концентрацией сперматозоидов; между содержанием ИЛ-8 и общим количеством сперматозоидов в эякуляте ($R \geq 0,2$).

Ключевые слова: интерлейкин-8, IL-8, вискозитатия, семенная плазма, эякулят.

Gal'kovich K. R. ¹, Sosnin D. Yu. ²

¹ Perm Institute of Medical Workers Advanced Training

² E.A. Vagner Perm State Medical University,
Perm, Russia

e-mail: kr20211@yandex.ru

DETERMINATION OF INTERLEUKIN-8 IN THE EJACULATE WITH INCREASED SPERM VISCOSITY

The concentration of interleukin-8 (IL-8) in the seminal plasma of men with increased ejaculate viscosity (main group) and healthy men (comparison group) was studied. A significant data spread was noted — from 0,202 pg/ml to 17,5 pg/ml. There was no statistically significant difference between the groups ($U=407,0000$, $p=0,863852$). There is no correlation between the level of IL-8 and the concentration of sperm; between the content of IL-8 and the total number of sperm in the ejaculate ($R \geq 0,2$).

Keywords: interleukin-8, IL-8, viscosity, seminal plasma, ejaculate.

При исследовании факторов, снижающих фертильность эякулята, наряду с уменьшением концентрации сперматозоидов, их подвижности и морфологии [7, 8], важная роль при исследовании уделяется вискозипатии эякулята. Указанное состояние характеризуется повышенной вязкостью семенной жидкости и также уменьшает фертильность эякулята за счет нарушения подвижности сперматозоидов [6].

Цитокины представляют собой белки или пептиды, регулирующие межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяющие функциональную активность самых различных клеток, посредством регуляции их роста или апоптоза, а также оказывая различные воздействия на их функциональную активность. По сегодняшним представлениям, провоспалительный цитокин — интерлейкин-8 (ИЛ-8) (м.в. 8,8 кДа) способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления, стимулирует синтез молекул адгезии, участвует в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, процессах ангиогенеза [10].

Количество работ по изучению ИЛ-8 в сперме, немногочисленно [1–5], лишь единичные работы [2, 3] характеризуют изменение концентрации данных цитокинов при вискозипатии эякулята.

Цель исследования. Исследовать содержание ИЛ-8 в семенной плазме у здоровых мужчин и у пациентов с вискозипатией эякулята.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 мужчины, от 24 до 46 лет, проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех обследованных на момент вклю-

чения в исследование отсутствовали жалобы соматического характера, изменения в общем анализе крови, мочи, а также биохимического анализе крови. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации ВОЗ и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Образцы эякулята собирали после 2–4 дней полового воздержания и оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Вязкость образца оценивали по длине нити, образующейся при извлечении стеклянной палочки из эякулята.

Концентрацию ИЛ-8 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем и «Интерлейкин-8 — ИФА — БЕСТ» (А-8762) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 («Awareness», США).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы обследованные были разделены на две группы. Основную группу ($n=30$) составили пациенты с вискозипатией эякулята: их семенная жидкость характеризовалась повышенной вязкостью (от 20 мм и выше по тесту отрыва нити) [4]. Группу сравнения ($n=34$) составили мужчины с нормальной вязкостью спермы (от 0 до 19 мм по тесту отрыва нити). Показатели объема, концентрации и общего количества сперматозоидов в группах не различались, $p \geq 0,05$ (табл. 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25% (Q_1); 75% (Q_3) процентиля), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов.

Результаты и их обсуждение. Концентрация ИЛ-8 была определена во всех образцах семенной плазмы обследованных образцов эякулята ($n=64$ из 64, 100%) методом ИФА с использованием тест-систем отечественной компании ЗАО «Вектор-Бест» (табл. 1).

Таблица 1. Концентрация ИЛ-8 в семенной плазме эякулята

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
ИЛ-8, пг/мл	14,550±10,567	22,516±25,430
	12,953[6,468;20,576]	13,748[4,565;39,516]
	2,097–44,255 (n=27)	0,202–94,039 (n=31)

Примечание. В числителе $M \pm SD$, в знаменателе Me (25%–75%), под дробью минимальное и максимальное значение.

В исследованных группах отмечен значительный разброс полученных результатов концентрации ИЛ-8 — от 0,202 пг/мл до 174,5 пг/мл. В отдельных образцах эякулята — в трех в основной группе и в трех в группе сравнения концентрация указанного интерлейкина была выше 200 пг/мл. Мы посчитали данные значения за аномально высокие выбросы, при дальнейшей статистической обработке они были исключены из массивов данных (табл. 1).

Содержание ИЛ-8 в семенной плазме обследованных основной группы в 1,06 раза была ниже в сравнении с группой сравнения (табл. 1); статистически значимого различия выявлено не было: критерий Манна–Уитни $U=407,0000$, $p=0,863852$.

Отсутствует корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-8 и концентрацией сперматозоидов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена для основной группы $R_1=0,229548$; для группы сравнения $R_2=-0,047787$). Корреляция между содержанием данного белка и концентрацией сперматозоидов также не выявлена как в основной группе ($R_1=0,123026$), так и в группе сравнения ($R_2=0,078692$). Не определяется корреляционная взаимосвязь между уровнем ИЛ-8 и общим количеством сперматозоидов в эякуляте ($R_1=0,255189$; $R_2=-0,012903$).

Наличие большого разброса данных при измерении содержания ИЛ-8, отмеченного в нашем исследовании, мы также встретили у А.А. Доценко и соавт. (2016) [1]: уровень ИЛ-8 в публикации наших коллег колебался в еще более широком диапазоне, чем у нас, от 50 до 684 пг/мл при среднем значении 427 пг/мл. Столь значительную разницу в данных концентрации ИЛ-8, по нашему предположению, можно объяснить, тем, что А.А. Доценко и соавт. использовали тест-системы другого производителя (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург). Большой разброс показателей по ИЛ-8, по нашему мнению, может свидетельствовать о существовании различных источников ИЛ-8 в сперме: предположительно, последний как продуцируется

добавочными половыми железами в их секреты, так и появляется в эякуляте в результате проникновения из крови по градиенту концентрации.

Анализ полученных нами результатов свидетельствует о том, что вязкость спермы не оказывает влияния на уровень содержания ИЛ-8 в эякуляте. По данным литературы известно, что у бесплодных мужчин увеличение параметра вязкости семенной жидкости связано с повышением окислительного стресса [9] и, как следствие, с увеличением в сперме уровня провоспалительных интерлейкинов. В нашем исследовании и основная группа, и группа сравнения состояли из фертильных мужчин; по показателям объема, концентрации и общего количества сперматозоидов группы были однородны ($p \geq 0,05$).

Отсутствие достоверных различий между ИЛ-8 в основной группе и группе сравнения позволяет предположить, что у мужчин с вискозипатией эякулята увеличению вязкости спермы могли способствовать не воспалительные процессы в мужских половых органах (наличие окислительного стресса), а какие-либо другие возможные причины (низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, анаболиками, стероидами др.).

На данный момент известно, что ИЛ-8 участвует в регуляции сперматогенеза посредством медиаторного влияния на половые гормоны на местном уровне, инициируют иммунновоспалительные реакции, но, по нашему мнению, физиологическая роль ИЛ-8 в эякуляте не выяснена до конца. Требуется продолжение изучения указанных цитокинов в норме и при патологических процессах в органах мужской репродуктивной системы.

Список литературы

1. Доценко А.А., Полевщиков А.В. Значение комплексной оценки уровня антимюллеровского гормона, интерлейкина-8 и с3 компонента комплемента в семенной плазме для прогнозирования способности сперматозоидов к оплодотворению // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25386> (дата обращения: 11.08.2022).

2. Максимюк А.В., Воробец З.Д., Максимюк В.М. Уровень il-6, il-8 и il-10 в сперме мужчины // Мир Медицины и Биологии. 2015. Т. 51. № 3. 1 часть. С. 59–63.

3. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. Концентрация интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в семенной плазме при вискозипатии эякулята // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2021. Т. 1. № 1. С. 29–39. DOI: 10.14489/lcmp.2021.01.pp.029-039.

4. Aghazarian A., Huf W., Pflüger H., Klätte T. The association of seminal leucocytes, interleukin-6 and interleukin-8 with sperm DNA fragmentation: A prospective study // *Andrologia*. 2019. T. 51. № 11. e13428. DOI: 10.1111/and.13428.
5. Aghazarian A., Stancik I., Huf W., Pflüger H. Evaluation of Leukocyte Threshold Values in Semen to Detect Inflammation Involving Seminal Interleukin-6 and Interleukin-8 // *Urology*. 2015. T. 86. № 1. P. 52–56. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.012.
6. Anamthathmakula P., Erickson J.A., Winuthayanon W. Blocking serine protease activity prevents semenogelin degradation leading to hyperviscous semen in humans // *Biology Reproduction*. 2022. T. 106. № 5. P. 879–887. DOI: 10.1093/biolre/ioac023.
7. Das S., Roychoudhury S., Roychoudhury S., Agarwal A., Henkel R. Role of Infection and Leukocytes in Male Infertility // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2022. T. 1358. P. 115–140. DOI: 10.1007/978-3-030-89340-8_6.
8. Gaitskell-Phillips G., Martín-Cano F.E., Ortiz-Rodríguez J.M., da Silva-Álvarez E., Masot J., Redondo E., Gil M.C., Ortega-Ferrusola C., Peña F.J. Seminal plasma proteins as potential biomarkers for sperm motility and velocities // *Theriogenology*. 2022. T. 177. P. 34–41. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2021.10.007.
9. Hassani-Bafrani H., Najaran H., Razi M., Rashtbari H. Berberine ameliorates experimental varicocele-induced damages at testis and sperm levels; evidences for oxidative stress and inflammation. *Andrologia*. 2019. T. 51. № 2. — e13179. DOI: 10.1111/and.13179.
10. Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J. Interleukin-8: An evolving chemokine // *Cytokine*. 2022. T. 153. 155828. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155828.

УДК 616.071

*Гребенкина П. В.^{1,2}, Тыщук Е. В.¹, Давыдова А.А.¹,
Михайлова В. А.¹, Соколов Д. И.^{1,2}*

*ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д. О. Отта»¹,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера²,
Санкт-Петербург, Россия
grebenkinap@gmail.com*

ФЕНОТИП ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХОРИОНКАРЦИНОМЫ

Хорионкарцинома — сложнодиагностируемое злокачественное заболевание. Ранее обнаружение способствует успешному лечению. В работе представлены данные об изменении фенотипа естественных киллеров периферической крови в присутствии клеток хорионкарциномы. Полученные данные могут быть использованы для разработки методов оценки эффективности терапии заболевания.

***Ключевые слова:** естественные киллеры, хорионкарцинома, диагностика.*

*Grebenkina P.V.^{1,2}, Tyschuk E.V.¹, Davydova A.A.¹,
Mikhailova V.A.¹, Sokolov D.I.^{1,2}*

*FSBSI «The Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology named after D. O. Ott»¹,
St. Petersburg Pasteur Institute²
St. Petersburg, Russia*

NATURAL KILLER PHENOTYPE IN THE PERIPHERAL BLOOD IN EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE TREATMENT OF CHORIONCARCINOMA

Phenotype of natural killer cells in the evaluation of effectiveness of chorioncarcinoma therapy

Chorioncarcinoma is a difficult-to-diagnose malignant disease. Early detection contributes to successful treatment. The research presents the data on changes in the phenotype of natural killer cells of peripheral blood in the presence of chorioncarcinoma cells. The results can be used for the development analysis if the therapy is effective or not.

***Keywords:** natural killers, chorioncarcinoma, diagnostics.*

Введение. Хорионкарцинома — злокачественное образование, обнаруживаемое в матке, в части случаев возникающее из-за пузырного заноса. При этом состоянии клетки плода, трофобласт, разрастаются и инвазируют, а зародыш не развивается [1]. В настоящий момент диагностики заболевания включает в себя исследование крови на содержание хорионического гонадотропина, ультразвуковое исследование и лучевые методы — компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. После установления диагноза проводится химиотерапия и, в некоторых случаях хирургическое вмешательство [2].

Естественные киллеры обеспечивают противоопухолевый иммунитет. Их обнаруживают не только в периферической крови, но и в матке, а именно в децидуальной оболочке, где они взаимодействуют с клетками трофобласта. Это приводит к изменению фенотипа НК-клеток [3, 4]. Вероятно, хорионкарцинома также влияет на фенотип естественных киллеров. По изменению рецепторного репертуара НК-клеток периферической крови можно оценить успешность лечения и наличие остаточных

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. В качестве клеток хорионкарциномы использовали клетки линии JEG-3 (ATCC, США).

За сутки до эксперимента клетки линии JEG-3 помещали в лунки планшета в количестве 200000 клеток в 1 мл полной среды DMEM (Биолот, Россия). Через 24 часа путем центрифугирования в градиенте плотности из периферической крови выделяли мононуклеары. Их помещали в количестве 1000000 клеток в мл к лункам с клетками хорионкарциномы либо в пустые лунки для контроля. Во все лунки добавляли 500 Ед/мл IL-2 (Ронколейкин, Россия), в часть лунок добавляли IL-15 или IL-18 (по 10 нг/мл) (Sigma Aldrich, США). Через 72 часа с помощью проточного цитофлуориметра FACSCanto II (BD, США) оценивали изменение экспрессии естественными киллерами рецепторов, регулирующих их цитотоксическую активность. Полученные данные проверяли на нормальность распределения, после чего анализировали с применением непараметрического критерия Манна–Уитни.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Результаты. Естественные киллеры периферической крови экспрессируют CD56, NKG2C, KIR2DL1, KIR3DL1, KIR2DL3, KIR2DS4, NKp44.

Совместное культивирование с клетками хорионкарциномы приводило к и снижению интенсивности экспрессии CD56 ($p < 0,001$) и активационного рецептора NKG2C ($p < 0,01$) естественными киллерами по сравнению с интактными клетками.

Добавление цитокина IL-18 к естественным киллерам в присутствии клеток хорионкарциномы приводило к снижению количества естественных киллеров, экспрессирующих NKG2C ($p < 0,01$) и росту количества NKp44+ клеток ($p < 0,001$) по сравнению с естественными киллерами, культивируемыми в присутствии цитокина, но без клеток хорионкарциномы. Интенсивность экспрессии NKp44 естественными киллерами также повышалась ($p < 0,001$) в этих условиях. В то же время присутствие IL-18 приводило к снижению интенсивности экспрессии CD56 естественными киллерами при контакте с клетками хорионкарциномы ($p < 0,001$).

Культивирование естественных киллеров и клеток линии JEG-3 в присутствии IL-15 приводило к снижению интенсивности экспрессии NKG2C ($p = 0,01$), и CD56 ($p < 0,001$) по сравнению с естественными киллерами, культивируемыми в присутствии цитокина без клеток хорионкарциномы.

Обсуждение. В работе показано, что клетки хорионкарциномы вызывают изменение фенотипа естественных киллеров, как в присутствии цитокинов, так и без них. Полученные данные могут помочь врачам оценивать успешность лечения и в случае необходимости вовремя его скорректировать.

Исследование выполнено при поддержке: РФФИ (грант № 20-015-00014), Государственная программа № АААА-А20-120041390033-4, Государственная программа № АААА-А19-119021290116-1.

Список литературы

1. Tidy J.A. et al. Presentation and management of choriocarcinoma after nonmolar pregnancy // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1995. № 102(9). P. 715–9.

2. Ашряфян Л.А., М.Л.А., Карселадзе А.И., Мещерякова А.А., Кузнецов В.В., Чекалова М.А., Комаров И.Г., Ткачев С.И., Голанов А.В., Мещерякова Н.А., Кончугова Т.В., Черемушкин М.А., Гильмутдинова И.Р., Буланов А.А., Бутенко А.В., Назаренко А.В., Обухова О.А., Хуламханова М.М., Ткаченко Г.А., Петрова Т.А., Семиглазова Т.Ю., Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В., Каспаров Б.С., Крутов А.А., Зернова М.А., Кондратьева К.О., Иванова Г.Е., Романов А.И., Филоненко Е.В., Степанова А.М., Антонова И.Б., Бабаева Н.А., Феденко А.А., Болотина Л.В., Фалалеева Н.А., Клинические рекомендации. Трофобластические опухоли, О.н.с.А.о.Р., et al. // Editors. 2020. 47 p.

3. Mikhailova V. et al. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the Context of NK Cell-Trophoblast Interactions // International Journal of Molecular Sciences. 2022. № 23(4).

4. Mikhailova V. et al. NK-92 cells change their phenotype and function when cocultured with IL-15, IL-18 and trophoblast cells. Immunobiology. 2021. № 226(5). P. 152125.

УДК 616.155.194.4

Морой Р.Е.¹, Асатрян Т.Т.², Гайковая Л.Б.³, Степанян А.Ю.⁴

^{1,2,3}*ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

⁴*Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, Ереван*

¹*r.moroy@bk.ru, ²Tatevik.asatryan@szgmi.ru,*

³*Larisa.Gaikovaya@szgmi.ru, ⁴Narytun_su@yahoo.com*

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6- ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Этиологией гемолитической анемии могут выступать ферментопатии эритроцитов. Наиболее распространены дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пируваткиназы. В статье отражена эпидемиология, клиническая картина ферментопатий эритроцитов и существующие на сегодняшний день методы их лабораторной диагностики.

Ключевые слова: *ферментопатии эритроцитов, гемолитическая анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефицит пируваткиназы.*

Moroi R.E., Asatryan T.T., Gaikovaya L.B., Stepanyan A.Yu.

^{1,2,3}North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

⁴Institute of Physiology named after akad. L.A. Orbeli National
Academy of Sciences of the Republic of Armenia,
Armenia, Yerevan

INSUFFICIENCY OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE OF ERYTHROCYTES AS A CAUSE OF HEMOLYTIC ANEMIA

The etiology of hemolytic anemia can be erythrocyte fermentopathy. The most common deficiencies are glucose-6-phosphate dehydrogenase and pyruvate kinase. The article reflects the epidemiology, the clinical picture of erythrocyte fermentopathy and the methods of laboratory diagnostics that exist today.

Keywords: *erythrocyte fermentopathy, hemolytic anemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, pyruvate kinase deficiency.*

Введение. Ферментопатии — это группа заболеваний, обусловленная недостаточной активностью ферментов эритроцитов, которая приводит к развитию гемолитической анемии различной степени тяжести [1]. Самым распространенным вариантом ферментопатий эритроцитов является недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), которая обусловлена наследственными мутациями X-сцепленного гена G6PD [2]. Распространенность данной патологии в популяции достаточно высокая, в среднем 1:20, но чаще всего не диагностируется, так как в большинстве случаев протекает в скрытой форме. Дефицит Г-6-ФДГ наиболее распространен у коренных жителей стран малярийного пояса: Африка, Средний Восток, тропическая Азия, субтропические зоны и Средиземноморье — в качестве защитного механизма, поскольку рост малярийного плазмодия невозможен в эритроцитах с недостаточностью Г-6-ФДГ [3]. В российской популяции данная мутация встречается у 2% населения, но у разных этнических групп процент распространенности различается. В Дагестане — 5–11%, в Азербайджане до 37% (у мужчин), в Саудовской Аравии до 13%, в Таиланде и Иране — 11%, а в Египте только 1%, у афроамериканцев 13–30%. [1, 3].

Цель. Изучить возможности современных методов лабораторной диагностики ферментопатий.

Материалы и методы. Анализ данных литературы платформ PubMed и КиберЛенинка.

Г-6-ФДГ — фермент катализирующий первую реакцию гликолиза, его дефицит негативно сказывается на способности защиты эритроцита от окислительного повреждения. Г-6-ФДГ — единственный источник восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН+Н⁺) в процессе гликолиза. НАДФН+Н⁺ является коферментом глутатионредуктазы, которая восстанавливает окисленный глутатион, тем самым оберегая эритроцит от окислительного стресса и, как следствие, гибели. Известно более 200 мутаций G6PD: примерно половина из них полиморфны и, следовательно, распространены в различных популяциях [3].

Почти все мутации G6PD являются миссенс-мутациями, вызывающими аминокислотные замены, которые влекут за собой дефицит активности фермента G6PD: они ставят под угрозу стабильность белка, снижается каталитическая активность или возникает комбинация обоих механизмов [4].

В основном недостаточность Г-6-ФДГ протекает бессимптомно на протяжении всей жизни, однако у любого из пациентов может развиться острая, а иногда и очень тяжелая гемолитическая анемия под влиянием провоцирующих факторов: прием лекарственных препаратов, стрессовые факторы и др. Одним из первых проявлений недостаточности Г-6-ФДГ может быть гемолитическая болезнь новорожденных, перетекающая в хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию или острый гемолитический криз. В период гемолиза ребенок бледен, отмечаются желтуха, темная моча [3, 5]. Чаще всего проявления дефицита выявляются у детей со средиземноморским вариантом недостаточности Г-6-ФДГ, активность фермента при котором составляет от 0 до 10%. При затянувшейся и выраженной гипербилирубинемии на второй неделе жизни у новорожденного могут возникнуть признаки поражения ядер головного мозга. У некоторых новорожденных гемолиз настолько выражен, что требуется фототерапия или проведение гемотрансфузии [2].

У большинства носителей дефицита активности Г-6-ФДГ заболевание протекает бессимптомно и внезапно проявляется в виде острого гемолитического криза, спровоцированного экзогенными факторами, чаще всего это прием лекарственных средств, являющихся окислителями [6]. После приема препаратов, провоцирующих гемолитический криз, отмечается астения, нарастающая бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, желтуха, темная моча. Желтуха может быть разной интенсивности, периодами усиливаясь и ослабляясь при отсутствии провоцирующих факторов. Возможно незначительное увеличение селезенки. Периферическая кровь отражает картину несферо-

цитарной гемолитической анемии: нормоцитарная анемия, ретикулоцитоз, полихромазия, наличие небольшого количества фрагментированных эритроцитов, нормальная осмотическая резистентность красных телец, укорочение длительности их жизни, билирубинемия и гипогаттоглобинемия. В период усиления гемолиза обнаруживаются эритроциты с тельцами Гейнца, при тяжелых формах гемолитического криза в периферической крови определяются сфероциты, фрагментированные эритроциты, наблюдается лейкоцитоз со сдвигом влево клеток нейтрофильного ряда, число тромбоцитов — в пределах референтных значений [7]. Изменения в лабораторных показателях красной крови продолжаются в течение 1–1,5 недель. В биохимическом анализе крови определяется гипербилирубинемия, снижение содержания гаптоглобина, увеличение концентрации железа в сыворотке крови; гемоглобинемия и гемоглобинурия наблюдаются при тяжелых формах. В период ремиссии лабораторные гематологические и биохимические показатели находятся в пределах референтных значений.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует рутинное тестирование новорожденных на дефицит Г-6-ФДГ для населения с распространенностью дефицита Г-6-ФДГ более 5%. Своевременное определение активности Г-6-ФДГ у новорожденных способствует ранней диагностике наследственной недостаточности фермента, может снизить риск тяжелых осложнений гипербилирубинемии и предотвратить развитие необратимых неврологических нарушений, вызванных ядерной желтухой. Осведомленность пациентов о наличии у них данной патологии поможет избежать излишних диагностических исследований при гемолитических кризах, возникающих во время инфекционных заболеваний, а также правильно назначить лечение с исключением лекарственных препаратов, способных спровоцировать гемолитический криз [8].

Методы лабораторной диагностики дефицита глюко-6-фосфатдегидрогеназы. На сегодняшний день наиболее широко используемым тестом для обнаружения Г-6-ФДГ является флуоресцентный точечный тест, полуколичественный анализ [9]. Однако он не может быть использован для обнаружения сниженной активности фермента у пациентов с латентной формой дефицита Г-6-ФДГ и для подтверждения диагноза, так как выдает ложноотрицательный результат. Золотым стандартом для измерения активности Г-6-ФДГ является УФ-спектрофотометрия, требующая кинетического и температурного спектрофотометра, обученного персонала лаборатории и хорошо функционирующей лабораторной инфраструктуры [9].

При количественном определении активности фермента в эритроците следует помнить о том, что при ретикулоцитозе, после гемотрансфузий эритроцитарной массы, а также в первые 2–3 месяца после окончания гемолитического криза активность Г-6-ФДГ может быть в пределах референтных значений, так как в этих случаях активность фермента определяется в молодых эритроцитах и перелитых от здорового донора. В таких случаях тест должен быть повторен через несколько недель [3].

Пациентам без выраженных клинических проявлений дефицита Г-6-ФДГ должно быть выполнено количественное определение активности Г-6-ФДГ. В большинстве случаев результат определит сниженную активность фермента. Однако референтные диапазоны варьируются, и, к сожалению, те, которые указаны некоторыми лабораториями имеют слишком широкий диапазон. Результат ниже 80% от нижнего предела нормы должен рассматриваться как дефицит Г-6-ФДГ [9]. Помимо выше перечисленного ни полуколичественный, ни качественный тесты не позволяют дифференцировать врожденную недостаточность активности Г-6-ФДГ от приобретенной.

В Соединенных Штатах скрининг на дефицит Г-6-ФДГ обычно проводится только в рамках программ скрининга новорожденных в двух штатах: Пенсильвания и округ Колумбия. В некоторых публикациях отмечается, что методов флуоресцентного точечного теста достаточно [5], в то время как в других указывается, что они неадекватны, особенно для женщин, из-за отсутствия точного количественного измерения активности фермента [9]. В Европе рекомендации по скринингу новорожденных сильно различаются. Однако, как в Соединенных Штатах, так и в Европе большие миграционные потоки усложняют прогнозирование распространенности дефицита Г-6-ФДГ [5]. На Филиппинах, где распространенность дефицита Г-6-ФДГ колеблется от 4,5% до 25,7%, тестирование на дефицит Г-6-ФДГ включено в программу скрининга новорожденных, которая проводится в течение 24 часов после рождения [9]. Эта программа использует флуоресцентный точечный тест, разработаны системы последующего наблюдения для лиц с дефицитом Г-6-ФДГ для получения, последующего подтверждающего тестирование с использованием спектрофотометрии [6].

Чувствительность и специфичность современных качественных тестов считается достаточным, однако гетерозиготные женщины подвержены значительному риску лекарственно-индуцированного гемолиза. Для более детальной диагностики необходимо использование более специфичных количественных тестов [4, 7].

В России для диагностики недостаточности Г-6-ФДГ используются полуколичественный метод, в некоторых лабораториях — количественный анализ активности фермента, однако не разработаны алгоритмы и не сформулированы общие подходы для выявления и подтверждения дефицита Г-6-ФДГ, а также нет критериев, позволяющих дифференцировать врожденную патологию от приобретенной.

Заключение. На сегодняшний день необходимым является разработка чувствительных и специфичных лабораторных тестов, и алгоритмов лабораторной диагностики для выявления дефицита Г-6-ФДГ. Важная задача для диагностики — тестирование гетерозиготных женщин, имеющих промежуточную активность фермента, может быть решена путем разработки высокочувствительных и специфичных количественных методов диагностики [4]. Сложности лабораторной диагностики дефицита Г-6-ФДГ могут быть решены повышением доступности специфических методов диагностики и использованием автоматизированных систем на основе алгоритмов.

Список литературы

1. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Гемолитические анемии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2011. № 3. С. 107–114.
2. Мэтью Х. Секрест, Майк Сторм, Кортни Кэррингтон. Распространенность дефицита пируваткиназы: систематический обзор литературы // *European Journal of Haematology*. 2020. № 105(2). С. 173–184.
3. Алексеев Н.А. Анемии. СПб.: Гиппократ. 2004. 512 с.
4. Энгель Н., Гергу К., Матин М.А. Внедрение диагностики радикального лечения малярии: взгляды пользователей на тестирование G6PD в Бангладеш // *Malaria Journal*. 2021. № 20. С. 217.
5. Афина Андерле, Германа Банконе, Гонсало Х. Доминго. Тестирование в месте оказания помощи на дефицит G6PD: возможности для скрининга // *International Journal of Neonatal Screening*. 2018. № 4(4). 34 с.
6. Ханни Аль-Самкари, Эдуард Дж. ван Бирс, Кевин Х.М. Куо. Вариабельные проявления болезни при дефиците пируваткиназы и их лечение // *Haematologica*. 2020. № 9.
7. Педро Л Моура, Йоханнес Г.Г. Доббе, Стрикстра Герт Дж. Быстрая диагностика наследственных гемолитических анемий с использованием автоматизированной реоскопии и машинного обучения под наблюдением // *British Journal of Haematology*. 2020. № 4. С. 250–255.
8. Акперова Г.А., Диагностика клинического полиморфизма дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с гипербилирубинемией

мией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 60(3). С. 67–70.

9. Лей Б., Банконе Г., фон Зайдляйн Л. Методы полевой оценки количественной диагностики G6PD: обзор // Malaria Journal. 2017. № 16. P. 361.

УДК 616.517-85.262]-07.616.5-018:577.1

**Павлова Р.Н., Тюнина Н.В., Гайковская Л.Б.,
Антонова Ж.В., Соколова Е.А.**

*ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
biochem5@yandex.ru*

К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КЛИНИЧЕСКИХ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В работе проведен сравнительный анализ и обоснование выбора методов оценки состояния антиоксидантной системы в клинических исследованиях.

Ключевые слова: *методы оценки АОС в клинических исследованиях.*

**Pavlova R.N., Tyunina N.V., Gaykovaya L.B.,
Antonova Zh.V., Sokolova E.A.**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»
Ministry of Health of Russia,
St. Petersburg, Russia*

ON THE USE OF METHODS FOR ASSESSING THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH

The paper presents a comparative analysis and justification of the choice of methods for assessing the state of the antioxidant system in clinical trials.

Keywords: *methods of assessment of AOS in clinical research.*

Цель работы: провести сравнительный анализ и обоснование выбора методов оценки состояния антиоксидантной системы в клинических исследованиях.

Оценка состояния антиоксидантной системы (АОС) широко используется в медико-биологических и клинических исследованиях для изучения механизмов действия лекарственных препаратов и ответной реакции организма на их применение. В настоящее время имеется большое количество методов оценки состояния АОС, что вызывает определенные затруднения у начинающих ученых при принятии решения в выборе методов.

Методы исследования общей антиоксидантной активности различаются по типу источника окисления, окисляемого соединения и способу измерения окисляемого соединения. По способам оценки антиоксидантной активности методы можно разделить на волюмометрические, фотометрические, хемилюминесцентные, флуоресцентные, электрохимические. Обычно используется протекающая по радикальному механизму модельная реакция, по влиянию на протекание которой оценивается антиоксидантная активность (АОА) исследуемого соединения. Кинетика оценивается либо по поглощению кислорода. Либо по изменению характеристики реакционной смеси — флуоресценция, хемилюминесценция, изменению спектральных характеристик и т.д. [16].

Исходя из данных литературы, общепринятыми критериями оценки антиоксидантной активности препаратов являются следующие:

1 Международный критерий ORAC (Oxygen radicals absorbance capacity — способность поглощать кислородные радикалы), отнесенный к стандартному антиоксиданту (например, тролоксу — синтетическому аналогу витамина Е) в неводных средах, так называемый тролоксовый эквивалент.

2. Биохимический критерий IC₅₀, отражающий концентрацию антиоксиданта при ингибировании модельного сигнала на 50%. Размерность: моль/л или мг/л.

Данные критерии используются, как правило, для оценки антиоксидантной активности фармакологических препаратов. При оценке лечебного действия этих препаратов чаще проводят оценку состояния антиоксидантной системы по изменению показателей неферментативного звена: содержанию белковых и небелковых тиоловых групп и тиолдисульфидного равновесия, концентрации окисленного и восстановленного глутатиона, интенсивности ПОЛ, и ферментативного звена — определение активности ряда ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты [1, 11].

Оценка неферментативного звена антиоксидантной системы. Определение содержания сульфгидрильных групп и дисульфидных связей в белках и низкомолекулярных соединениях.

Среди функциональных групп биологических соединений HS-группам принадлежит важная роль в поддержании структурной целостности и регуляции функциональной активности клеточных компонентов. Тиолы подвергаются обратимому (как правило) окислению с образованием соответствующих дисульфидов, поэтому концентрация (HS) тиоловых групп и дисульфидных связей (S-S), а также их соотношение (тиолдисульфидный коэффициент HS/SS) могут служить количественной характеристикой состояния неферментативного звена АОС [14].

Методы определения тиоловых групп делятся на титрометрические (чаще амперометрическое определение (титрование) с использованием азотнокислого серебра для связывания тиоловых групп, (требующий наличия специального приборного обеспечения) [12, 13] или титрование с п-хлор-меркурибензоатом (п-ХМБ — метод Бойера) и спектрофотометрическое определение при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензоата) (ДТНБ) — реагента Эллмана. [20, 1]. Поскольку в эритроцитах 90% тиоловых групп представлено глутатионом, то о концентрации низкомолекулярных тиолов в эритроцитах чаще всего судят по содержанию глутатиона, содержание которого определяют после осаждения белков в отмытых эритроцитах фотоколориметрическим методом [1, 11]. Современным методом определения концентрации восстановленного глутатиона является высокоэффективная жидкостная хроматография. Для определения концентрации дисульфидов предложен метод обратного амперометрического титрования [13, 14], или определение тиолдисульфидного соотношения методом ИФА анализа [24].

В последнее время в публикациях все чаще встречается определение тиоловых групп плазмы крови. Выбор определения общих HS-группы плазмы, связан с высокой реакционной способностью тиоловых групп и информативностью этого показателя, участием белков плазмы крови в редокс-регуляции в организме путем глутатионирования [25, 26] информативностью показателя у больных псориазом и других состояниях [8, 9, 10] и изменение их содержания при изменении интенсивности процессов пролиферации [2, 8].

Одной из причин изменений в структуре и функции мембран является развитие перекисного окисления мембранных липидов. При определении перекисного окисления липидов (ПОЛ) используют оценку образования начальных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов,

концентрацию которых после экстракции гидрофобным растворителем определяют спектрофотометрическим методом или хемилуминесцентным методом определяют концентрацию активных форм кислорода [11].

В качестве конечного продукта ПОЛ часто исследуют концентрацию малонового диальдегида (МДА). МДА является информативным показателем и может использоваться как маркер оксидативного стресса в организме [4], кроме того, МДА предложен как критерий эффективности и безопасности прооксидантного действия омега-3 ПНЖК при лечении псориаза [8].

Для оценки концентрации МДА, используют:

1. Спектрофотометрический метод. Спектрофотометрический метод определения малонового диальдегида основан на его реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [1, 11]. Несмотря на то, что ТБК может вступать в реакцию с другими соединениями, присутствующими в крови, их процентный вклад в величину оптической плотности незначителен, и величиной их оптической плотности пренебрегают. Существует несколько вариаций этого метода с извлечением конечных продуктов окисления жирных кислот гидрофобным растворителем и без использования гидрофобных растворителей, например, метод в модификации Э.Н. Коробейниковой [6], позволяющий также вычитать неспецифическое окрашивание за счет определения оптической плотности при двух длинах волн — 535 и 585 нм.

2. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ряде случаев используют метод ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием и ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией [19]. Эти методы являются быстрыми, точными и надежными для определения уровня МДА в различных биологических образцах, особенно в образцах, в которых ожидается низкий уровень МДА, таких как клеточные культуры, но является дорогостоящими и, поэтому менее доступны для внедрения во многих клинико-диагностических лабораториях.

Оценка ферментативного звена АОС проводится в ходе определения ряда ферментов антирадикальной (супероксиддисмутаза) и антиперекисной защиты (каталаза, пероксидаза) или активности ферментов репарации (глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа).

Активность СОД — это наиболее часто используемый, информативный и специфичный тест, характеризующий интенсивность генерирования и обезвреживания супероксидного анион радикала в тканях.

Супероксиддисмутаза (СОД) КФ 1.15.1.1. катализирует реакцию восстановления анион радикала кислорода (O⁻) до пероксида водорода.

Спектрофотометрические методы определения СОД.

1. Определение активности СОД основано на аутоокислении адреналина в щелочной среде. СОД, перехватывая супероксидные радикалы, ингибирует образование адrenoхрома, концентрацию которого оценивают спектрофотометрически [22].

2. Определение активности СОД основано на ингибировании скорости восстановления тетразолия нитросинего (НСТ) в неэнзиматической системе феназинметасульфат–НАДН [7].

3. Определение активности СОД ксантин-ксантиноксидазным методом с использованием цитохрома С.

4. Определение активности СОД по оценке скорости ингибирования окисления кверцетина [1, 5].

5. Иммуноферментное определение СОД. Твердофазный иммуноферментный анализ использован в наборе «ИФА-СОД». Этот метод позволяет определить концентрацию фермента в пробе.

6. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии позволяет определить в эритроцитах концентрацию супероксиддисмутазы [19].

Сопоставление результатов определения активности СОД спектрофотометрическими методами и методом ИФА анализа и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии не совсем корректно, так как первая группа методов оценивает активность фермента, а вторая — ИФА и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии — его количество.

Каталаза (КФ 1.11.1.6) обладает свойствами разлагать пероксид водорода по двум путям: каталазному или пероксидазному. Каталаза (оксидоредуктаза) является широко распространенным антиоксидантным ферментом, который присутствует в большинстве аэробных клеток, фермент катализирует превращение двух молекул H_2O_2 в молекулярный кислород и две молекулы воды (каталазная активность). Каталаза также демонстрирует пероксидазную активность в реакциях, где низкомолекулярные спирты могут служить донорами электронов.

Методы определения каталазы основаны на регистрации образующегося в процессе реакции O_2 — манометрическим или полярографическим методами [21, 23,] или на измерении текущей (спектрофотометрическим) или остаточной (перманганатометрическим, йодометрическим и другими методами) концентрации перекиси водорода. Поскольку H_2O_2 является сильным окислителем, инактивирующим фермент, определение активности каталазы проводят при низких концентрациях субстрата. Для определения активности каталазы в крови дол-

гое время использовался метод Баха — Зубковой [18]. Наиболее распространенным методом измерения активности каталазы являются:

1. УФ-спектрофотометрический метод — измерение поглощения пероксида водорода ведется при 240 нм. Недостаток — определению мешают многие клеточные компоненты, такие как нуклеиновые кислоты и белки, имеющие максимум поглощения при 240 нм [17]. 2. Спектрофотометрический кинетический метод определения активности каталазы, основан на определении убыли субстрата (скорости разрушения H₂O₂) за единицу времени (минуту) при длине волны 230 нм [1].

Активность каталазы в эритроцитах остается неизменной при ряде заболеваний, в то время, как СОД изменяет активность при многих патологиях; однако при злокачественной анемии и других макроцитарных анемиях увеличивается так называемый каталазный индекс. При злокачественных новообразованиях и псориазе отмечается уменьшение активности супероксиддисмутазы и увеличение каталазы [2, 8].

Большое разнообразие в ряде случаев равнозначных методов и отсутствие унифицированных методов, имеющих референтные значения приводит к необходимости иметь для сравнения контрольные группы. Однако, как в опытных, так и контрольных группах на результаты исследований влияют возраст; пол, характер питания, физиологическое состояние организма (беременность, лактация, реконвалесценция, интенсивные физические нагрузки); прием лекарственных препаратов; наличие сопутствующих заболеваний, но практически никогда не учитывается влияние космофизических факторов, которые вызывают существенные флуктуации показателей [3, 15]. В наших исследованиях также была обнаружена существенная флуктуация показателей АОС в контрольной группе в разные годы (табл. 1).

Таблица 1.

Год исследования	Общие HS-группы плазмы	СОД (у.е.)	Ката-лаза (у.е.)	Числа Вольфа
2015	2,31±0,39	1,1±0,43	5,85±0,86	70,45
2018	5,96±1,64	0,83±0,63	4,57±1,06	6,32
2019	6,46± 2,80	0,36±0,35	2,1±1,36	3,62

Примечание. Числа Вольфа — число пятен на Солнце.

При анализе использования методов оценки АОС в клинической практике Н.Н. Зыбина, еще в 2000 г. [4] пришла к заключению: «Вне-

дрение методов оценки свободнорадикальных процессов в практику работы клиничко-диагностических лабораторий ограничено отсутствием четких критериев выбора методических подходов, сведений о диагностической значимости исследуемых параметров, референтных значений для каждого из них, невозможностью осуществлять контроль качества».

Однако, и Н.Н Зыбина и другие авторы, несмотря на эти сложности, используют данные методы для выяснения механизма развития изучаемой патологии и вытекающих из этого принципов предлагаемой терапии. Но использование методов оценки состояния АОС, имеющих высокую чувствительность к разным факторам окружающей среды, требует наличия контрольной группы для каждого временного периода исследования.

Список литературы

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы. СПб., 2000. 67 с.

2. Белоногов Р.Н. Редокс-зависимая модификация белков у больных раком легкого: автореф. дис. канд. мед. наук. 2010. 37 с.

3. Горшков Э.С., Иванов В.В., Соколовский В.В. Редокс реакции в космобиологии. СПб.: Изд-во Политехнического университета. 2014. 194 с.

4. Зыбина Н.Н. Критерии и принципы оценки процессов свободнорадикального окисления в клинической лабораторной диагностике. Автореф. дис. ... д-ра биол.наук. СПб. 2000. 46 с.

5. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина // Вопросы медицинской химии. 1990. Т. 36. № 2. С. 88–91.

6. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. 1989. № 3. С. 8–9.

7. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материалах пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении // Лабораторное дело. 1991. № 7. С. 16–19.

8. Гайковая Л.Б., Тюнина Н.В., Павлова Р.Н., Бурбелло А.Т., Антонова Ж.В., Карякина Л.А., Кустов И.С., Бойко Н.С., Лысенко К.С. Метаболическая коррекция антиоксидантного статуса крови с использованием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении больных псориазом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020. Т. 23. № 7. С. 52–57.

9. Петина Г.А. Влияние тиолдисульфидной системы, окислительной модификации белков на функции нейтрофилов при окислительном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2010. 26 с.

10. Попов К.А., Мелконян К.И. Конформационные изменения белков плазмы крови при сочетанном течении сахарного диабета 2-го типа и псориаза.

11. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д. Свободнорадикальное окисление: учебное пособие. СПб.: Изд-во ЛГУ, 2008. 159 с.

12. Соколовский В.В. Амперометрический метод определения низкомолекулярных и белковых сульфгидрильных групп // Вопросы медицинской химии. 1977. № 3. С. 15–20.

13. Соколовский В.В., Белазерова Л.А., Огурцова Р.Е. Метод количественного определения дисульфидных групп крови обратным амперометрическим титрованием // Лабораторное дело. 1977. № 1. С. 26–28.

14. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб. 1996. 28 с.

15. Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в реакциях организма на факторы окружающей среды. СПб.: Наука. 2008. 118 с.

16. Хасанов В.В., Рыжова Г.Л., Мальцева Е.В. Методы исследования антиоксидантов // Химия растительного сырья. 2004. № 3. С. 63–75.

17. Aebi H. Catalase *in vitro* // Methods Enzymol. 1984. Vol. 105. P. 121–6.

18. Bach A. u. Subkowa S. Uber die Fermentzahlendes Blutes // Biochem. 1921. Vol. 125. P. 283–285.

19. Biomed Chromatogr. 2015, Jan; № 29(1). P. 41-6. doi: 10.1002/bmc.3361. Epub 2014 Oct 30.

20. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Archives of Biochemistry and Biophysics. 1959. Vol. 82. P. 70–71.

21. Kroll R.G., Frears E.R., Bayliss A. An oxygen electrode-based assay of catalase activity as a rapid method for estimating the bacterial content of foods. 1989. Journal of Applied Bacteriology. Vol. 66. P. 209–217.

22. L`Able M.R., Fischer P.W.F. Automated assay of superoxide dismutase in blood // Methods Enzymology. 1990. Vol. 186. P. 232–237.

23. Rorth M., Jensen P.K. Determination of catalase activity by means of the Clark oxygen electrode // Biochimica et Biophysica Acta. 1967 May 16. № 139(1). P. 171–3.

24. Rahman I., Kode A., Biswas S.K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method // Nature Protocols. 2006. Vol. 1. P. 3159–3165.

25. Pimentel D., Haeussler D., Matsui R., Burgoyne J.R., Cohen R.A., Bachschmid M. Regulation of Cell Physiology and Pathology by Protein S-glutathionylation: Lessons Learned From the Cardiovascular System // Antioxid Redox Signal. 2012, Mar 15. № 16(6). P. 524–42. doi: 10.1089/ars.2011. 4336.

26. Short J.D, Downs K., Tavakoli S., Asmis R. Protein Thiol Redox Signaling in Monocytes and Macrophages // Antioxid Redox Signal. 2016, Nov 20. № 25(15). P. 816-835. doi: 10.1089/ars.2016.6697. Epub 2016 Jul 13.

УДК 543.51+582.282.232

Рябинин И.А. Тебенькова Л.А.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,

Санкт-Петербург, Россия

Igor.Ryabinin@szgmu.ru

РАЗЛИЧИЯ В КОМПОЗИЦИИ MALDI-МАСС-СПЕКТРОВ КИСЛОТНО-ТРАВЛЕННЫХ КЛЕТОК *CANDIDA* SPP. И СХОДНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ

*В исследовании предпринята попытка визуализировать в цифровом формате физико-химические различия ряда условно-патогенных дрожжей. Объекты исследования включали клетки грибов рода *Candida*, некоторых близких родов (*Pichia*, *Kluyveromyces*, *Meurogouta* и др.) и неродственных им «артроспоровых» грибов. Сравнение MALDI-масс-спектров клеток выполнено методом построения матрицы коэффициента корреляции.*

Ключевые слова: *видовая идентификация, инвазивный кандидоз, *Candida* spp., MALDI-TOF-масс-спектрометрия.*

Ryabinin I.A., Teben'kova L.A.

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia
Igor.Ryabinin@szgmu.ru*

DIFFERENCES IN THE COMPOSITIONS OF THE ACID-TREATED CELLS' MALDI-MASS-SPECTRA OF *CANDIDA* SPP. AND SIMILAR MICROMYCETES

*The study attempted to visualize the physicochemical differences of opportunistic yeasts in digital format. The objects of the study were cells of fungi of the genus *Candida*, some related genera (*Pichia*, *Kluuyveromyces*, *Meyerozyma*, etc.) and unrelated «arthrospores-forming» fungi. Comparison of the MALDI-mass-spectra of cells was performed by constructing of correlation coefficient matrix.*

Keywords: *species identification, invasive candidiasis, *Candida* spp., MALDI-TOF-mass spectrometry.*

Введение. В современных микробиологических лабораториях для ускоренной видовой идентификации культур бактерий и микроскопических грибов успешно внедрен метод физико-химического анализа — матрично-активированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (*англ.* MALDI-TOF-MS). Совокупность условий ионизации и детекции, а также применяемая «матрица» определяют тип анализов, которые формируют масс-спектрометрическую характеристику вида микроорганизма, в данном случае этими анализами являются некоторые пептиды и легкие белки клеток, извлекаемые при экстракции с помощью муравьиной кислоты. Средствами биоинформатики у ряда микроорганизмов удалось определить состав белков и пептидов, выявляемых при линейной («идентификационной») MALDI-TOF-масс-спектрометрии. Так, среди условно-патогенных дрожжей у *Candida albicans* в MALDI-масс-спектре присутствуют пики нуклеокапсид-подобного белка, металлотиионеина, фосфопантотеноилцистеин-декарбоксилазы; серин / треониновой протеинкиназы; регуляторных белков роста филаментов и образования биопленки; гликозилфосфатидилинозитол-связанного белка; долихилдифосфолигосахарид-протеин-гликозилтрансферазы; субъединицы 7a и фактора сборки цитохром-С-оксидазы; рибосомальных белков S30 и L29; ингибитора АТФаз; фактора сплайсинга пре-мРНК; белка-антагониста фактором регуляции транскрипции Нар43p и некоторых других [1]. Часть «спектрообразующих» белков не исследованы в

функциональном аспекте, но удалось установить их аминокислотную последовательность.

Современная таксономия грибов, в том числе — возбудителей инфекций человека, находится «в движении», что требует параллельных изменений в протоколах видовой идентификации. У дрожжей рода *Candida*, которые являются наиболее частыми возбудителями микозов человека и одновременно одним из самых крупных родов микроскопических грибов, часть представителей переносят в новообразованные таксоны. Если в отношении генетического критерия вида, а именно — отличий в нуклеотидной последовательности ряда локусов генома (внутреннего транскрибируемого спейсера рибосомальной РНК, генов кальмодулина, бета-тубулина и др.), имеются сведения в типовых описаниях дрожжей и в биоинформационных базах данных, то в отношении физико-химических критериев (различий идентификационных MALDI-масс-спектров) данные в доступной литературе представлены скудно. Такие сведения, особенно представленные в количественных показателях, позволили бы более критично судить о дискриминационной силе MALDI-TOF-масс-спектрометрии в отношении *Candida* spp. и микроскопических грибов, сравнительно недавно извлеченных из этого рода.

Цель исследования: определить различия в композиции MALDI-масс-спектров клеток *Candida* spp. и сходных видов, получаемых при съемке для видовой идентификации этих грибов.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели использовали масс-спектрометрический банк НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина. Для его комплектования клетки свежевыделенных из клинического материала культур дрожжей с плотных питательных сред (агар Сабуро, кровяной агар, хромогенный агар для уропатогенов) обрабатывали 70% муравьиной кислотой на масс-спектрометрической мишени, а затем покрывали слоем MALDI-матрицы (4-гидроксикоричная кислота в стандартном растворителе «OS»). Использовали MALDI-TOF-масс-спектрометр Autoflex speed TOF/TOF с пакетами программного обеспечения flex и MALDI Biotyper. Съемку выполнили в линейном режиме «МВТ», для видовой идентификации по масс-спектрам использовали встроенную базу данных [2]. Из собранного таким образом масс-спектрометрического банка выкопировали записи, полученные при исследовании грибов рода *Candida*, ряда микромицетов, выведенных из этого рода, а также (для сравнения) неродственных им «артроспоровых» грибов («внегрупповой» контроль). Сравнение MALDI-масс-спектров провели методом построения матрицы коэффициента корреляции для групп наблюдений

[3]; с целью наглядного представления матрицы выполнили ее обработку в графических редакторах.

Результаты. На подготовительном этапе исследования удалось собрать следующие количества MALDI-масс-спектров *Candida* spp. и сходных с ними микромицетов: *C. albicans* — 32; *C. Glabrata* — 29; *C. Parapsilosis* — 27; *C. Tropicalis* — 21; *Clavispora lusitaniae* — 13; *Debaryomyces hansenii* — 1; *Issatchenkia orientalis* — 6; *Kluveromyces marxianus* — 5; *Meyerozyma guilliermondii* — 15; *Millerozyma farinosa* — 1; *Pichia cactophila* — 1; *P. fermentans* — 2 и *P. norvegensis* — 3. Также собрали MALDI-масс-спектры других дрожжеподобных аскомицетов из группы «артроспоровых грибов»: *Geotrichum silvicola* — 1 и *Magnusiomyces capitatus* — 2. Таким образом сформировали 15 групп сравнения. На втором этапе исследования сформировали матрицу коэффициента корреляции, которая показана на рисунке 1. В матрице половину симметричной цветовой диаграммы, отражающей значение коэффициента корреляции по шкале тепловизора, удалили, и дорисовали сеть с отображением значений коэффициента с округлением до сотых долей. Группы масс-спектров обозначены цифрами от 1 до 15, справа указаны виды, которым соответствуют группы, на пересечении перпендикуляров двух осей показаны значения коэффициента корреляции, слева и вверху — в цифровом формате, справа и внизу — в аналоговом (цветовом) формате. Диагональ матрицы красная, значение коэффициента корреляции в ней 1,00, поскольку по диагонали каждая группа масс-спектров сравнивается сама с собой.

Как видно из матрицы, *M. farinosa* по MALDI-масс-спектру клеток отличается наиболее высоким сходством с другими микромицетами, значение коэффициента корреляции (в формате $M \pm \sigma$) составило $0,99 \pm 0,03$ при коэффициенте вариации 3,51%. В диагностической практике представители этого вида встречаются редко, но имеется высокая вероятность неверной идентификации *M. farinosa*, как представителя другого вида, и наоборот, в силу того, что MALDI-масс-спектр в данном случае имеет малоспецифичную композицию. «Артроспоровые» грибы *M. capitatus* и *G. silvicola* обладают наибольшими различиями с другими микромицетами, что отражается в значениях коэффициента корреляции $0,6 \pm 0,2$ и $0,61 \pm 0,25$ соответственно. Однако при этом значения коэффициентов вариации указывают на довольно большой разброс выборки — 32,78% и 41,53%, то есть в исследуемой совокупности присутствуют микромицеты, как достоверно отличающейся от артроспоровых грибов, так и сходные с ними по композиции MALDI-масс-спектра.

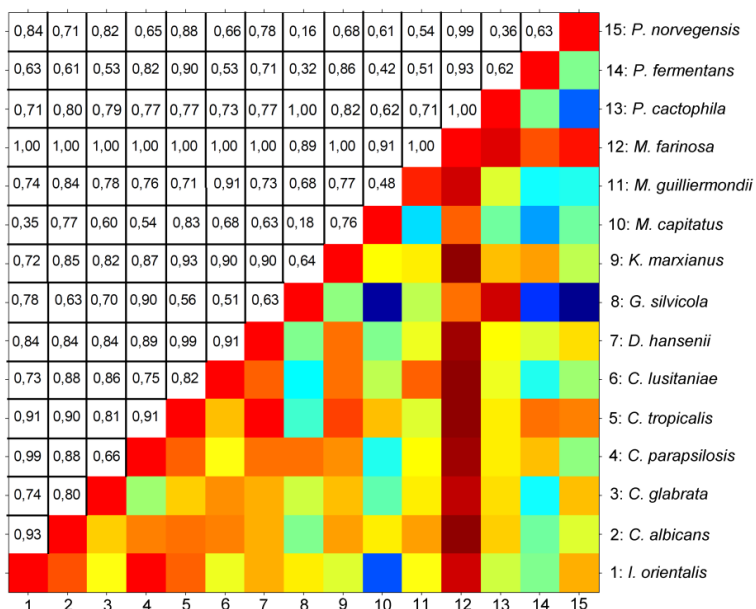


Рис. 1. Матрица коэффициента корреляции групп масс-спектров *Candida* spp., сходных микромицетов и отдаленно родственных артроспоровых грибов

Если сопоставить наиболее частый в практике вид *C. albicans* с другими изученными представителями рода *Candida*, видно отчетливое сходство (значения коэффициента 0,8; 0,88 и 0,9), тогда как сходство этого вида по MALDI-масс-спектру с представителями рода *Pichia* несколько ниже (0,61; 0,71; 0,8). *C. albicans* и *C. parapsilosis* обладают очень похожими по структуре MALDI-масс-спектрами, поэтому, как и следовало ожидать, значения коэффициентов корреляции для этих видов при сравнении с другими микроскопическими грибами в выборке достоверно не различаются (согласно расчету критерия Уилкоксона, Т-эмпир=54, а Т-крит.=25 при $p \leq 0,05$). В то же время MALDI-масс-спектры *C. albicans* и *Pichia norvegensis* внешне мало схожи, и это действительно проявляется различиями в коэффициентах корреляции (Т-эмпир=16, а Т-крит.=25 при $p \leq 0,05$).

Таким образом, с помощью построенной матрицы доступна оценка различия двух и более видов дрожжей-аскомицетов — возбудителей

микозов человека, в случаях, когда лаборатория использует метод MALDI-TOF-MS для видовой идентификации.

Заключение. Инвазивный кандидоз является жизнеугрожающим состоянием, требующим неотложных мер по элиминации возбудителя. Проблема инвазивного кандидоза остро актуальна для отделений реанимации и интенсивной терапии любого профиля, а также для отделений, где оказывается помощь пациентам, больным новой коронавирусной инфекцией. Вид возбудителя в данном случае имеет значение для выбора терапии, поскольку у отдельных *Candida* spp. и сходных дрожжей существует природная (первичная) устойчивость к конкретным противогрибковым препаратам. Так, *I. orientalis* и *C. glabrata* резистентны к флуконазолу [4], у *C. tropicalis* и *C. lusitaniae* встречается устойчивость к амфотерицину В, а у *C. auris* известна множественная лекарственная устойчивость [5]. Традиционные тесты видовой идентификации дрожжей, в частности биохимические тесты с использованием готовых панелей или автоматических биохимических анализаторов отличаются длительностью, к моменту получения результата в ряде случаев пациент погибает. Напротив, подход с использованием MALDI-TOF-MS отличается как высокой точностью, так и высокой скоростью проведения анализа. Но для наиболее эффективного использования масс-спектрометрической идентификации необходим анализ возможных ограничений и прогнозирование ошибок, для этого проводят исследования физико-химических свойств медицински значимых дрожжей, в то числе — представленная работа.

Благодарности. Авторы сообщения благодарят сотрудников НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Г.А. Чилину, Н.П. Ремневу, В.М. Кашубу, Г.В. Цветкову, Е.Р. Рауш, Л.В. Алиеву за предоставление для исследования культур микромицетов и помощь в создании масс-спектрометрического банка.

Поддержка исследования: работа выполнена при поддержке Минздрава России в рамках темы Государственного задания «Разработка средств быстрой диагностики тяжелых грибковых инфекций и индикации генетических маркеров устойчивости возбудителей инвазивного кандидоза к противогрибковым лекарственным средствам» (№ 056-00053-21-00).

Список литературы

1. Рябинин И.А., Сальникова В.А., Васильева Н.В. Аннотация MALDI-масс-спектров клеточной биомассы штаммов *Candida albicans* Berkhout // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24. № 1. С. 41–52.

2. Рауш Е.Р., Васильева Н.В., Богомолова Т.С. Видовая идентификация *Candida* spp.: ДНК-секвенирование и MALDI-TOF масс-спектрометрия // Успехи медицинской микологии. 2015. Т. 14. С. 276–278.

3. MALDI Biotyper 3.1 User Manual. Revision 1 (May 2012). Bremen: Bruker Daltonics, 2012. 212 p.

4. Pristov K.E., Ghannoum M.A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide // Clinical Microbiology and Infection. 2019. Vol. 25. № 7. P. 792–798.

5. Carolus H., Pierson S., Lagrou K., P. Van Dijck Amphotericin B and Other Polyenes-Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance [Electronic resource] // J. Fungi (Basel). 2020. Vol. 6. № 4. Art. № 321. Mode of access: <https://www.mdpi.com/2309-608X/6/4/321>.

УДК 616-25.615-012

**Тыщук Е. В.¹, Столбовая А. Ю.², Гребенкина П. В.¹, Маркова К. Л.¹,
Соколов Д. И.¹, Сельков С. А.¹, Самойлович М. П.²**

*ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта»¹*

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова»²
Санкт-Петербург, Россия*

tyshhuk.elizaveta@gmail.com; anastasia.stolbovaya@gmail.com;

grebenkinap@gmail.com; kl.markova94@gmail.com;

falcojugger@yandex.ru; selkovsa@mail.ru; mpsamoylovich@gmail.com

ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К ЭНДОГЛИНУ НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА

Преэклампсия — распространенное осложнение беременности. Одним из ее признаков является высокий уровень sEng в периферической крови беременной женщины. Установлено, что sEng синтезируется клетками трофобласта и является одной из причин развития преэклампсии. Необходимо выяснить, можно ли использовать антитела к sEng в терапевтических целях.

Ключевые слова: *преэклампсия, трофобласт, эндоглин.*

*Tyshchuk E. V.¹, Stolbovaya A. Y.², Grebenkina P. V.¹, Markova K. L.¹,
Sokolov D. I.¹, Selkov S. A.¹, Samoylovich M. P.²*
FSBSI "Research Institute of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductology named after D.O. Ott"¹
FSBI "Russian Scientific Center for Radiology
and Surgical Technologies named after A. M. Granov"²
St. Petersburg, Russia

ANTIBODIES TO ENDOGLIN INFLUENCE ON STATE OF TROPHOBLAST CELLS

Preeclampsia is a common complication of pregnancy. One of its signs is sEng level in the blood of a pregnant woman. It has been established that trophoblast cells secrete sEng and it is one of the reasons for the development of preeclampsia. It is necessary to find out whether antibodies to sEng can be used for therapeutic purposes.

Key words: preeclampsia, trophoblast, endoglin.

Введение. Преэклампсия — это распространенное осложнение беременности, которое встречается примерно в 5–8% случаев и может являться причиной смерти матери и плода [1–3]. В качестве основных симптомов преэклампсии выделяют высокое артериальное давление и протеинурию. В отсутствие лечения преэклампсия приводит к таким осложнениям как HELLP синдром, эклампсия и проблемы развития плода [3]. В связи с тяжестью заболевания необходима разработка подходов, позволяющих своевременно диагностировать и лечить преэклампсию. Одним из ее признаков является уровень sEng (растворимой формы эндоглина, корцептора к TGFβ) в периферической крови беременной женщины [4]. Установлено, что sEng синтезируется клетками трофобласта и является одной из причин развития преэклампсии. sEng вмешивается в механизм проведения сигналов от TGFβ в клетки эндотелия и тем самым вызывает нарушение в развитии сосудов [3].

Ранее были разработаны тест-системы на основе антител, которые с высокой точностью позволяют выявить в образцах sEng [5]. Следующим шагом необходимо выяснить, возможно ли использовать данные антитела в терапевтических целях. В связи с этим, мы оценили влияние эндоглина и антител к нему на состояние клеток трофобласта линии JEG-3. Мы провели оценку изменения фенотипа клеток трофобласта линии JEG-3 после их культивации с эндоглином и антителами к нему. Кроме того, мы оценили влияние на фенотип клеток трофобла-

ста естественных киллеров линии NK-92 — наиболее характерных представителей иммунных клеток маточно-плацентарного контакта.

Материалы и методы. Оценка изменения фенотипа клеток линии JEG-3. Клетки линии JEG-3 вносили во флаконы для адгезионных клеточных культур. Через 48 часов в часть флаконов вносили клетки линии NK-92, предварительно окрашенные CFSE в соответствии с рекомендациями производителя (Sigma-Aldrich», США). После этого во флаконы с моно- и сокультурой вносили Endoglin (технология получения описана ранее [6]) и антитела к CD105 (технология получения антител описана ранее). Спустя 22 часа инкубации клетки линии JEG-3 снимали с флаконов, обрабатывали раствором Fc-block (Miltenyi Biotec, Испания) и моноклональными антителами против M1СВ, M1СА и CD105 (R&D, BD, США). В качестве контроля неспецифического связывания антител использовали изотипические антитела (R&D, BD, США). Экспрессию маркеров и интенсивность флуоресценции клеток оценивали с помощью проточного цитофлуориметра FacsCantoII (BD, США).

Результаты. Оценка изменения фенотипа клеток линии JEG-3 при их сокультивировании с клетками линии NK-92 в присутствии индукторов.

Оценка фенотипа клеток линии JEG-3 показала, что они конститутивно экспрессируют маркеры M1СА, M1СВ и CD105. Сокультивирование с клетками линии NK-92 привело к увеличению относительного количества клеток трофобласта, экспрессирующих маркер CD105. Культивирование клеток линии JEG-3 с антителами к эндоглину клона 2С8 вызывало снижение числа клеток, экспрессирующих маркер CD105, и снижение интенсивности экспрессии этого маркера. Культивирование клеток линии JEG-3 с антителами клона 4Е4, напротив, приводило к увеличению относительного количества клеток, экспрессирующих маркер CD105. В условиях сокультивирования с клетками линии NK-92 снижалась интенсивность экспрессии клетками линии JEG-3 маркера CD105 в присутствии антител обоих клонов относительно базового уровня экспрессии. Культивирование клеток линии JEG-3 с эндоглином не влияло на экспрессию ими маркеров M1СА, M1СВ и CD105. Сокультивирование с клетками NK-92 и эндоглином также не вызывало изменений в фенотипе трофобласта.

Выводы. В ходе работы мы исследовали фенотип клеток линии JEG-3, в частности экспрессию ими маркеров CD105 (эндоглин), M1СА и M1СВ. Выбранные маркеры позволят оценить влияние NK-клеток на состояние трофобласта, а также на экспрессию им эндоглина. Мы показали, что NK-клетки действительно влияли на уровень эндоглина

(CD105) на мембране трофобласта. Кроме того, культивация с разными клонами антител к эндоглину вызывала разнонаправленную реакцию со стороны трофобласта, которая выражалась в увеличении/снижении экспрессии CD105. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии антител к эндоглину на состояние клеток трофобласта. Разные клоны антител способны вызывать различный эффект в отношении трофобласта. В связи с этим необходимо продолжить исследование разработанных антител с целью выявления у них свойств, способствующих снижению выделения трофобластом sEng.

Список литературы

1. Mochan S. et al. Status of VEGF in preeclampsia and its effect on endoplasmic reticulum stress in placental trophoblast cells // *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019. № 4. P. 100070.
2. Rana S. et al. Preeclampsia // *Pathophysiology, Challenges, and Perspectives*. *Circ Res*. 2019. № 124(7). P. 1094–1112.
3. Shivalingappa Venkatesha1, Mourad Toporsian2,6, Chun Lam1,6, Jun-ichi Hanai1, Tadanori Mammoto1 et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Medicine*, 2006.
4. Margioula-Siarkou G. et al. The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2022. № 477(2). P. 479–491.
5. Smirnov I.V. et al. New highly sensitive sandwich ELISA system for soluble endoglin quantification in different biological fluids. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018. № 78 (6). P. 515–523.
6. Столбовая А. и др. Влияние моноклональных антител к эндоглину человека на функциональные характеристики клеток эндотелия EA.hy926 // *Tsitologiya*. 2019. № 61. P. 439–454.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

УДК 615.1; 615.032

*Акимов Д.Ю.^{1,2}, Шабанов П.Д.², Добрянская С.С.¹,
Павлова А.С.¹, Хан С.О.¹*

¹АО «НПО «Дом фармации»

Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

Санкт-Петербург, Россия

akimov.du@doclinika.ru

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В работе затронута тема обеспечения адекватного уровня наркотизации в рамках проведения доклинических исследований. В экспериментах с использованием лабораторных животных общепринято выделять четыре основных степени тяжести процедур, а именно без выхода из наркоза, легкую, умеренную и тяжелую. В зависимости от степени тяжести процедур, вида животного используются монопрепараты или их комбинации.

Ключевые слова: *анестезия, анальгезия, наркотизация, лабораторные животные, мыши, крысы, сирийские хомячки, песчанки, морские свинки, кролики.*

*Akimov D.Yu.^{1,2}, Shabanov P.D.², Dobryanskaya S.S.¹,
Pavlova A.S.¹, Khan S.O.¹*

¹RMC «HOME OF PHARMACY»

Russia, Leningrad region

*Federal State Budgetary Scientific Institution Institute Of Experimental
Medicine,*

St. Petersburg, Russia

ANESTHESIOLOGICAL SUPPORT OF LABORATORY ANIMALS

The paper touches upon the topic of ensuring an adequate level of anesthesia in the framework of preclinical research. In experiments using laboratory animals, it is generally accepted to distinguish four main degrees of severity of procedures, namely, without leaving anesthesia, mild,

moderate and severe. Depending on the severity of the procedures, the type of animal, mono preparations or combinations thereof are used.

Keywords: *anesthesia, analgesia, anesthesia, laboratory animals, mice, rats, syrian hamsters, gerbils, guinea pigs, rabbits.*

Введение. Проведение доклинических исследований является обязательным этапом регистрации лекарственного препарата [1]. Одним из наиболее важных этапов является тестирование кандидата в лекарственные средства на лабораторных животных (ЛЖ). В ряде случаев ЛЖ могут испытывать боль и страдания, которые требуется предотвратить или купировать с помощью анальгетиков. Несомненно, протоколы анестезиологического обеспечения (АО) влияют на выживаемость ЛЖ, а также могут значительно повлиять на результаты экспериментальных данных. Согласно отчету по статистике использования животных в научных целях в государствах Европейского Союза наиболее часто используются мыши, крысы, морские свинки и кролики, реже песчанки и сирийские хомячки. Ежегодно в исследованиях *in vivo* по разным данным задействуется до 100 млн животных [2]. Однако на сегодняшний день не существует протокола АО, широко используемого для отдельных видов ЛЖ [3].

Кроме того, в настоящее время ряд зарубежных препаратов для проведения анестезии и аналгезии стали экономически не выгодными, что актуализирует проблему поиска комбинаций препаратов для АО.

Ввиду вышесказанного **целью** исследования послужило установить перечень препаратов и их комбинаций для предоставления анестезиологического обеспечения лабораторным животным. Исходя из цели были поставлены задачи:

- 1) установить коммерчески доступные препараты для предоставления анестезиологического обеспечения;
- 2) предложить комбинации препаратов для отработки наркотизации исходя из вида животного и допустимых в рутинной практике путей введения.

Материалы и методы. Данный эксперимент являлось поисковым и проводится на базе АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», в рамках поискового диссертационного исследования ФГБНУ ИЭМ, отдела нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе работы был проведен поиск коммерчески доступных препаратов для предоставления анестезии и обезболивания. Критериями для поиска служили: доступность к закупке, инъекционный метод введения. Для поиска использо-

вали сайты: ООО «ВЕТЛЕК» (<https://www.vetlek.ru/>), Энциклопедия лекарств РЛС® (<https://www.rlsnet.ru/>); поисковые строки yandex.ru, www.google.com. Еще одним критерием приемлемости считали отсутствие выбранных препаратов в перечне препаратов для хранения которых требуется лицензия согласно «Положению о лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений» от 2 июня 2022 г. № 1007.

Было установлено, что наиболее подходящими под заданные критерии являются препараты: «Тиопентал натрия», «Грамадол», «Пропофол», «Домитор» или «Медитин» и «Ксила» или «Рометар».

На следующем этапе нами были оценены пути введения наиболее приемлемые для лабораторных грызунов и кроликов (табл. 1).

Таблица 1. Пути предоставления инъекционных препаратов для АО исходя из анатомических особенностей ЛЖ

Вид животного	Путь введения			
	подкожный (п/к)	внутримышечный (в/м)	внутривенный (в/в)	внутрибрюшинный (в/б)
Мыши	+	+	-	+
Крысы	+	+	+	+
Песчанки	+	+	-	+
Сирийские хомячки	+	+	-	+
Морские свинки	+	+	+	+
Кролики	+	+	+	-

Для мышей, песчанок и сирийских хомячков наиболее применимым является в/м или п/к введение. Крысам и морским свинкам применимы все 4 способа введения. Для кроликов неудобен в/б метод введения, а остальные способы применимы.

Далее на основании инструкции о применении и литературного обзора установили, что:

- для тиопентала натрия наиболее применимым методом введения является внутривенный;
- трамадол допустимо вводить в/в, в/м, п/к и в/б;
- пропофол предпочтительно вводить внутривенно, однако допустим и внутрибрюшинный путь введения;
- домитор или медитин разрешено вводить в/в, в/м, п/к и в/б;

– для введения ксила или рометара могут быть использованы все четыре способа введения. На основании этих данных мы составили табл. 2, которая описывает применимость комбинаций препаратов для предоставления АО в зависимости от вида животных.

Таблица 2. Применимость комбинаций препаратов для предоставления АО в зависимости от вида животных

Наименование препарата	Тиопентал натрия	Трамадол	Пропофол	Домитор или Медитин	Ксила или Рометар
Тиопентал натрия	X	Крысы, морские свинки, кролики			
Трамадол	Крысы, морские свинки, кролики	X	Все виды		
Пропофол		Все виды	X	Все виды	
Домитор или Медитин		Все виды		X	Все виды
Ксила или Рометар		Все виды			X

Выводы. На основании проведенного исследования установлено, что наиболее подходящими препаратами выбора являются: «Тиопентал натрия», «Трамадол», «Пропофол», «Домитор» или «Медитин» и «Ксила» или «Рометар» и их комбинации.

Список литературы

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» Дата обращения 18.07.2022 <https://docs.cntd.ru/document/456026097>.

2. Report from the commission to the european parliament and the council 2019 report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015–2017. Brussels. 2020. Vol. 16. P. 21.

3. Зиятдинова А.Р., Алешанова Н.А., Акимов Д.Ю., Макарова М.Н. Проблемы анестезии экспериментальных животных и степени тяжести процедур согласно директиве 2010/63/EU (Сообщение 1). Лабораторные животные для научных исследований. 2021. 3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-03-06>.

УДК 615.1; 615.032

Березкин В.А., Семенов Н.А.

АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

Санкт-Петербург, Россия

berezki.v@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет

ветеринарной медицины»,

Санкт-Петербург, Россия

nat_sima@mail.ru

ПОДХОДЫ К ВЗЯТИЮ КРОВИ У ЛАБОРАТОРНЫХ КАРЛИКОВЫХ СВИНЕЙ

В статье освещены различные техники отбора крови у карликовых свиней — из ушной, хвостовой и яремной вен, а также методика катетеризации центральных вен. Отмечены плюсы и минусы каждого из способов получения крови, а также возможные риски, связанные с данным процессом.

Ключевые слова: лабораторные карликовые свиньи, взятие крови, катетеризация центральных сосудов.

Berezkin V.A., Semenenko N.A.

RMC «HOME OF PHARMACY»

St. Petersburg

Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine

St. Petersburg, Russia

APPROACHES TO BLOOD COLLECTION LABORATORY MINI PIGS

The article contains various techniques for taking blood from minipigs — from the ear, tail and jugular veins, as well as methods for catheterization of the central veins. The pros and cons of each of the cases of obtaining blood, as well as the possible risks associated with these processing, are noted.

Keywords: Laboratory mini pigs, blood sampling, central vessel catheterization.

Введение. Лабораторные карликовые свиньи являются хорошо известными экспериментальными животными в биомедицинских исследованиях. Свиньи все чаще используются в токсикологических и фармакологических исследованиях, в качестве альтернативных видов животных. Для проведения данных исследований необходима такая процедура, как отбор крови.

Цель исследования состояла в оценке четырех методов отбора крови у карликовых свиней — отбор крови из ушной вены, хвостовой вены, яремной вены, а также отбор крови при помощи катетеризации центральных сосудов. Рассматривали такие показатели, как сложность проведения манипуляции, экономическую эффективность, использование наркоза и возможность возникновения осложнений.

Исследование проводилось на базе доклинического центра «АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

Материалы и методы. В исследовании использовались 8 самцов и 8 самок возрастом от одного года, массой 30–50 кг. Кормление животных проводилось два раза в день влажной кормовой смесью, которая состояла из комбикорма СКК-58, травяной муки, сухой молочной сыворотки, а также в рацион добавлялись яблоко и морковь. Свины содержались в индивидуальных вольерах.

Взятие крови из ушной вены. Краевые вены уха — единственные вены, которые хорошо видны у крупных свиней. Обычно выделяют три вены. Одна идет вдоль внешнего края уха, другая в центре, третья — немного отходя от внутреннего края уха [1].

При отборе крови из ушной вены мы фиксируем животное, обрабатываем ухо антисептиком, устанавливаем катетер, после чего отбираем кровь в пробирку.

Плюсами данного метода являются отсутствие стресса для животного и простота установки катетера, так как вены легко обнаружить. Процедура безвредна и не дает осложнений. Минусы данного метода: выпадение катетера; ток крови, чаще всего, достаточной слабый; кровь может свернуться, вследствие чего нужно переставлять катетер. Не подходит для поросят, так как вен почти не видно и они слабо кровенаполнены. Многократная установка катетера доставляет дискомфорт животному. Метод подходит для — однократного взятия крови.

Взятие крови из хвостовой вены. Хвостовая вена не визуализируется. Она лежит в подхвостовом желобе и проходит рядом с артерией.

Кровь отбирается иголкой. Один человек фиксирует животное, другой обрабатывает антисептиком место отбора крови, поднимает хвост, прокалывает вену (параллельно первому свободному хвостовому позвонку) и отбирает кровь.

Плюсами метода являются отсутствие боли, стресса и осложнений у животного. Ток крови хороший, что позволяет отобрать кровь достаточно быстро. Минусы метода — вену невозможно увидеть, так как она лежит в толще кожи, в связи с этим, отбор должен проводить человек, знающий анатомию животного. Поскольку рядом с веной рас-

положена артерия, существует вероятность отбора артериальной крови. Метод подходит для однократного взятия крови.

Взятие крови из яремной вены. Яремная вена лежит на глубине 2–4 см от поверхности кожи, точка пункции находится на краю плечевого сустава — внешнего края яремного желоба [2], на линии между краем плечевого сустава и рукоятки грудной кости.

После фиксации животного (фиксация животного происходит на рейстрейнере, вверх лапами) [3], левой рукой необходимо удерживать нижнюю челюсть, а правой рукой проводить вкол иглы и отбирать необходимое количество крови.

Плюсами метода, при достаточном практическом навыке специалиста, является скорость выполнения процедуры (занимает не более 1 минуты). За раз можно отобрать сразу большой объем крови (около 10 мл). Кровь можно отбирать многократно. Отбор крови возможен у поросят, начиная с возраста 5 дней. При неправильной фиксации или неверном введении иглы возможно развитие кровотечения и смерть животного. Метод подходит для однократного и многократного взятия крови.

Катетеризация центральных сосудов. Для отбора крови в современной практике используется метод катетеризации центральных сосудов.

Данный способ заключается в постановке катетера в яремную вену или сонную артерию. Установка катетера проходит под общим наркозом при соблюдении всех правил асептики и антисептики. Для катетеризации используется набор для катетеризации центральных вен по Сельдингеру.

Методика установки катетера: производится вкол иглы в яремную вену и контроль поступления крови в шприц. Шприц удаляется и в канюлю иглы вводят проводник на 10 сантиметров. С помощью дилатора расширяют отверстие для лучшей проходимости катетера. По проводнику вводят катетер, после проводник извлекается. Проверяется проходимость катетера путем введения физиологического раствора. Катетер подшивают ближе к грудице двумя узлами и выводят его на шею, где накладывается еще один узел у заглушки катетера.

Плюсами данного метода является возможность отбора крови у крупных животных без фиксации. При должном уходе катетер может функционировать до 11 дней. Животное не испытывает боли и стресса во время отбора биоматериала. Минусами метода являются трудоемкость (введение животного в наркоз, проведение малого хирургического вмешательства) и вероятность осложнений в виде кровотечений,

вплоть до гибели (при самостоятельном извлечении катетера животным). Метод подходит для многократного отбора крови.

В таблице 1 проведен сравнительный анализ методов забора крови.

Таблица 1. Сравнительный анализ методов забора крови у карликовых свиней

Метод забора крови	Простота метода	Наркотизация	Осложнения
Ушная вена	Простой	Нет	Нет
Хвостовая вена	Средний	Нет	Нет
Яремная вена	Простой	Нет	Да
Катетеризация центральных сосудов по методу Сельдингера	Сложный	Да	Да

Заключение. Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что по простоте метода манипуляции разделились на простые (отбор крови из ушной и яремной вен), средние (отбор крови из хвостовой вены) и сложные (катетеризация центральных сосудов). Наркотизация животного требуется в одном случае, а осложнение в виде кровотечения может произойти при отборе крови из яремной вены и катетеризации центральных сосудов. Все описанные методы достаточно экономичны.

Список литературы

1. Абдрахманов С.К. Способ фиксации свиней // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2007. № 5(31). С. 45–47.

2. Савчук К.Д, Козлов С.В., Староверов С.А., Волков А.А. Сравнительная оценка различных методов взятия крови у свиней // Ветеринарная медицина XXI века. Инновации, обмен опытом и перспективы развития: Материалы Международной научно-практической конференции. Саратов, 14 марта 2012 года / под ред. А.А. Волкова. Саратов: ИЦ «Наука». 2012. С. 275–277.

3. Черных В.О., Мищенко А.В. Сравнительная оценка методов взятия крови от свиней // Ветеринария Кубани. 2013. № 2. С. 10–11.

*Гайдай Д.С., Гайдай Е.А.
АО «НПО «Дом фармации»
Россия, ЛО, Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский
gajdaj.ds@doclinika.ru*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА МОДЕЛИ ЛПС- ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У КРЫС

Экспериментальная работа посвящена разработке модели ЛПС-индуцированного острого респираторного дистресс-синдрома у крыс, наиболее подходящей для оценки противовоспалительной активности лекарственных препаратов планируемых к применению у больных коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: *Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), липополисахарид (ЛПС), крысы, провоспалительные медиаторы.*

Gaidai D.S., Gaidai E.A.
*«RMC «Home of pharmacy»
Russia, Leningradskaya region, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy
gajdaj.ds@doclinika.ru*

ASSESSMENT OF EFFICACY OF DRUGS INTENDED FOR TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION IN THE MODEL OF LPS-INDUCED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN RATS

This research work is dedicated to development of LPS-induced acute respiratory distress syndrome model in rats, the most suitable for assessing anti-inflammatory activity of drugs planned for use in patients with coronavirus disease.

Keywords: *Acute respiratory distress syndrome (ARDS), lipopolysaccharide (LPS), rats, pro-inflammatory mediators.*

В настоящее время пандемия COVID-19 вызванная возбудителем SARSCoV-2, РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae* все еще является серьезной проблемой, которая сказывается как на экономической, так и социальной составляющей общест-

ва. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и легочная недостаточность являются основными нарушениями легких у пациентов с коронавирусной инфекцией. Согласно литературным данным примерно у 33% госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией развивается ОРДС и почти у 75%, поступающих в отделение реанимации [1].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — это клинический синдром, характеризующийся быстро распространяющимся воспалительным поражением тканей легкого, характеризующийся диффузной инфильтрацией и тяжелой гипоксемией. Симптомы включают одышку, учащенное дыхание и синеватую окраску кожи, часто приводит к смерти (от 30% до 60%) [2]. Основной подход к лечению включает в себя вентиляционную помощь и поддержку сердечно-сосудистой системы с последующим применением глюкокортикостероидов и заместительной терапией сурфактантом.

Среди причин возникновения выделяют прямые или косвенные факторы. Непрямое повреждение легких возникает в результате системной воспалительной реакции при внелегочных заболеваниях (сепсис, тяжелые травмы и ожоги). В то время как среди факторов прямого повреждения основным являются: аспирация, пневмония, ушиб легкого, утопление, прямое попадание химических агентов. В случае заражения коронавирусной инфекцией ОРДС возникает как в результате прямого воздействия вируса, так и из-за веществ, синтезированных в клетках организма хозяина [3]. Активированные клетки иммунной системы выделяют нейтрофильные миелопероксидазы, основные белки эозинофилов и катионные белки, а также приводят к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и TNF- α , что может привести к обострению ОРДС и дальнейшей полиорганной дисфункции, в результате чего наступает смерть [4, 5]. Ввиду сложности точный механизм развития ОРДС при SARS-CoV-2 до конца не изучен, тем не менее ведущим фактором считается активация цитокинового шторма [6].

Несмотря на то, что вакцины разработаны и применяются уже продолжительный промежуток времени, по-прежнему существует острая необходимость в поиске потенциальных препаратов для лечения, которые ослабили бы воздействие COVID-19 на уже больных пациентов.

В 2011 году Американским торакальным обществом (АТО) был опубликован доклад рабочего совещания с предложением перечня показателей, характеризующих основные признаки экспериментально индуцированной ОРДС у животных, и их критичности [7].

Согласно опубликованному докладу, показатели в эксперименте делят на 4 «категории»:

1 — гистологические признаки повреждения ткани;

2 — изменение альвеолярно-капиллярного барьера;

3 — развитие воспалительной реакции и

4 — оценка физиологических функций легких. Для доказательства развития ОРДС в эксперименте рекомендуется изучить не менее трех «категорий» предложенных параметров. Также в докладе отмечается, что именно патоморфологические признаки ОРДС являются наиболее репрезентативными.

Целью научно-исследовательской работы являлась разработка экспериментальной модели ОРДС у крыс, соответствующей критериям, представленным в докладе АТО.

Существует несколько вариантов моделирования острого повреждения легких. Для моделирования прямого повреждения в качестве повреждающего агента используются олеиновая кислота, табачный дым и ряд эндотоксинов. В эксперименте для индукции патологии использовали липополисахарид (ЛПС) выделенный из *E. coli* серотипа O111:B4 (Sigma-Aldrich, США). ЛПС был выбран как один самых распространенных, индукторов острого воспалительного процесса. По данным литературных источников гибель крыс наблюдается при эндотрахеальном введении ЛПС в дозах от 5 до 10 мг/кг. Однако на основании данных ранее проведенных экспериментов были выбраны дозы 10 мг/кг и 15 мг/кг.

Для успешной реализации модели основным условием являлось проведение процедуры эндотрахеального введения, которую в рамках эксперимента осуществляли без использования средств наркоза. Данный способ облегчает прохождение зонда в трахею ввиду активного дыхания. Также отсутствие наркотизации при введении позволяет сразу вводить исследуемые лекарственные средства внутривенно, если этого требует дизайн эксперимента.

Забор биологического материала осуществляли через 4, 8, 24, 48 и 72 часа (по 5 животных на каждой временной точке) индукции патологии, оценивали патоморфологические изменения в легких, и отбирали бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), смыв осуществляли раствором PBS 3 раза по 1 мл, а также отбирали кровь из сердца. Временные точки были выбраны на основе анализа литературы [2, 3]. Крайне важно было установить на каком временном интервале следует регистрировать изучаемые параметры для получения достоверной картины повреждения легких.

Просчет количества лейкоцитов в образцах БАЛ проводили на гематологическом анализаторе, анализ лейкоформулы осуществляли методом микроскопии. В супернатантах БАЛ и сыворотке крови оценивали концентрацию цитокинов TNF α и IL-6 методом иммуноферментного анализа, как основных медиаторов цитокинового шторма, характерного для ОРДС.

Для достижения поставленной цели у животных оценивали макроскопические изменения в тканях легких, включая изменения цвета, наличие геморрагий и ателектазы, а также развитие воспалительной реакции по параметрам лейкоформулы и концентрации цитокинов.

Наиболее выраженные патоморфологические изменения легких, такие как, гиперемия и отек наблюдали в точках 48 и 72 часа после моделирования патологии, в обеих вводимых дозах ЛПС (10 и 15 мг/кг).

При подсчете концентрации лейкоцитов их максимум установлен через 24 часа после введения ЛПС в обеих дозах, которое сохраняло достоверное отличие относительно интактных животных до 48 часов в дозе ЛПС 15 мг/кг.

Острое воспаление наблюдали на временных точках 24 и 48 часов, что подтверждалось тем, что около 90% всех клеток в лаваже составляли нейтрофилы. Через 72 часа наблюдали смещение процентного соотношения лейкоцитов в сторону увеличения макрофагов, что соответствовало началу стадии разрешения воспаления.

По результатам иммуноферментного анализа установлено, что вне зависимости от дозы ЛПС концентрация TNF α в сыворотке крови и БАЛ достигает своего максимума через 4 часа после индукции патологии с последующим резким снижением его уровня практически до фоновых значений. Схожую динамику в сыворотке крови животных наблюдали и для IL-6. В то же время концентрация IL-6 в бронхоальвеолярном лаваже сохранялась на достаточно высоком уровне (достоверно выше, чем у интактных животных) вплоть до 48 часов после введения ЛПС в дозе 15 мг/кг.

Таким образом, полученные результаты позволили выбрать оптимальный дизайн эксперимента для изучения противовоспалительных свойств препаратов-кандидатов для лечения острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного коронавирусной инфекцией.

Индукцию патологии целесообразно осуществлять путем эндотрахеального введения ЛПС в дозе 15 мг/кг. Оптимальным временем для измерения концентрации TNF α в сыворотке крови, забранной из хвостовой вены, является 4 часа после индукции патологии. Остальные изучаемые показатели, такие как микро- и макроскопические измене-

ния в легких, количество лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов и макрофагов, содержание IL-6, следует оценивать в образцах БАЛ до 48 часов после индукции патологии, поскольку это крайняя временная точка, в которой наблюдаются достоверные отличия данных параметров у животных с патологией относительно фона.

Список литературы

1. Tzotzos SJ, Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. Crit Care. 2020. Vol. 24. No 1. P. 1–4.

2. Fan E., Brodie D., A.S. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment // Jama. 2018. Vol. 319. No 7. P. 698–710.

3. Chaithanyaa N. et al. Sympathetic ophthalmia: a review of literature // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2012. Vol. 113. No 2. P. 172–176.

4. Lee K-Y, Rhim J-W, Kang J-H. Hyperactive immune cells (T cells) may be responsible for acute lung injury in influenza virus infections: a need for early immune-modulators for severe cases. Med Hypotheses. 2011. Vol. 76. No 1. P. 64–69.

5. Lee K-Y. A common immunopathogenesis mechanism for infectious diseases: the protein-homeostasis-system hypothesis. Infect Chemother. — 2015. –Vol. 47, No 1. — P. 12-26.

6. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R and Salem R (2020) The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. Front. Immunol. 11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446

7. Matute-Bello G. et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals //American journal of respiratory cell and molecular biology. — 2011. Vol. 44, №. 5. P. 725-738.

УДК 616.153.96+616.69-008.8

Галькович К.Р.

*АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации
работников здравоохранения»,*

Пермь, Россия

kr20211@yandex.ru

РАЗЛИЧИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ

В сыворотке крови и семенной плазме здоровых мужчин исследованы С-реактивный белок (СРБ, англ. CRP) и

нейронспецифическая енолаза (HCE, англ. NSE). Медиана концентрации CRP в семенной плазме обследованных была меньше в 1,9 раза аналогичного показателя в сыворотке крови ($p=0,002264$), медиана концентрации NSE в семенной плазме обследованных была значительно выше (в 29,9 раз) медианы содержания данного белка в сыворотке крови ($p<0,000001$).

Ключевые слова: С-реактивный белок, CRP, нейронспецифическая енолаза, NSE, сыворотка крови, семенная плазма, эякулят.

Gal'kovich K. R.

*Perm Institute of Medical Workers Advanced Training
Perm, Russia*

DIFFERENCES IN THE CONTENT OF INDIVIDUAL PROTEINS IN BLOOD SERUM AND IN SEMINAL PLASMA

C-reactive protein (CRP) and neuron-specific enolase (NSE) were studied in the blood serum and seminal plasma of healthy men. The median concentration of CRP in the seminal plasma of the examined was 1.9 times less than the same indicator in the blood serum ($p=0.002264$), the median concentration of NSE in the seminal plasma of the examined was significantly higher (29.9 times) than the median content of this protein in the blood serum ($p<0.000001$).

Keywords: *C-reactive protein, CRP, neuron-specific enolase, NSE, blood serum, seminal plasma, ejaculate.*

В настоящее время широко проводится изучение белков протеома сыворотки крови в различных биологических жидкостях человека (экссудатах, ликворе, слюне, желчи, слезной жидкости и других) [2, 3]. Наиболее доступная для исследования и изученная — моча, гораздо меньшее количество публикаций посвящено определению белков семенной плазмы [1–3].

В практику клинико-диагностических лабораторий внедрено исследование С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови: данный протеин наряду со скоростью оседания эритроцитов выступает в роли неспецифического индикатора воспаления [10]. Нейронспецифическая енолаза (HCE), одна из форм гликолитического фермента енолазы, исследуется в ликворе для оценки состояния ткани центральной нервной системы [4] и в сыворотке крови — для диагностики и мониторинга нейроэндокринных опухолей [6]. Представляется интересным определение СРБ и HCE в крови и в эякуляте у одних и тех же мужчин.

Цель исследования. Изучить закономерности изменения концентрации СРБ и НСЕ в образцах сыворотки крови и семенной плазмы здоровых мужчин.

Материалы и методы. В исследование были включены 48 мужчин репродуктивного возраста ($32,3 \pm 7,1$ года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной организации здравоохранения.

У всех мужчин отсутствовали жалобы на состояние здоровья и отклонения в общих анализах крови и мочи.

Сыворотку крови и семенную плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 об/минуту в течение 20 минут. Концентрацию СРБ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (А-9002), а уровень НСЕ — «NSE-ИФА-БЕСТ» (Т-8476) компании «Вектор–Бест» (Россия). Правильность определения концентрации СРБ и НСЕ контролировали по результатам измерения внутренних стандартов, значения которых уложились в диапазон, приведенный в инструкциях к наборам.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoftInc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), а также медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75 процентиля). Для сравнения двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину уровня статистической значимости равную или меньшую 0,05.

Результаты и их обсуждение. НСЕ и СРБ были обнаружены во всех образцах сыворотки крови и семенной плазмы.

Концентрация СРБ (высокочувствительного СРБ, hs-СРБ) в указанных биологических жидкостях обследованных была обнаружена только при использовании метода ИФА и суперчувствительных тест-систем (предел чувствительности 0,05 мг/л) [2]. Медиана концентрации hs-СРБ в семенной плазме обследованных была меньше в 1,9 раза аналогичного показателя в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1. Содержание hs-CРБ и HCE в сыворотке крови и семенной плазме обследованных

	hs-CРБ, мг/л	HCE, нг/мл
Сыворотка крови (n=48)	1,77±0,76 1,79 [1,36; 2,38] 0,45–2,87	2,26±1,12 2,2 [1,25; 3,0] 0,1–4,2
Семенная плазма (n=48)	0,92±0,65 0,77 [0,64; 1,19] 0,03–2,53	70,52±30,18 64,45 [49,2; 82,05] 25,2–165,1
P (критерий Вил- коксона)	p=0,002264	p<0,000001

Примечание: в числителе: среднее значение±стандартное отклонение (M±SD), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон Me; 25% квартиль — 75% квартиль, под дробью Мин–Макс результаты

Различия носили статистически достоверный характер ($p=0,002264$). Установленные значения содержания hs-CРБ в сперме были ниже значений, приведенных в литературе для сыворотки крови здоровых людей [10]. Отсутствует также заметная корреляция между уровнем СРБ в семенной плазме и в сыворотке крови (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,409259$).

Однако в литературе имеется информация о значительно более высоком содержании СРБ в эякуляте мужчин. Так, по данным *Е.А. Литвинец, А. Кабиру, (2018 год)*, содержание СРБ в эякуляте составило 64,32±4,46 мг/л и колебалось в диапазоне от 59 до 69 мг/л [1]. По нашему мнению, причиной столь выраженных различий в концентрации СРБ обнаруженной нами и приведенными указанными авторами является использование различных методов определения. Нами использовался метод твердофазного ИФА, в то время как *Е.А. Литвинец, А. Кабиру, (2018 год)*, использовали полуколичественный метод, основанный на агглютинации латексного диагностикума [1]. Следует учитывать, что применение латексных диагностикумов может сопровождаться неспецифической агглютинаций при исследовании биологических материалов, характеризующихся повышенным содержанием слизи.

Если для hs-CРБ в семенной плазме мы выявили более низкую концентрацию в сравнении с сывороткой крови, то в отношении HCE наблюдается противоположная тенденция — медиана концентрации данного протеина в семенной плазме обследованных была значительно выше (в 29,9 раза) аналогичного показателя в сыворотке крови ($p<0,000001$) [3]. Вместе с тем не отмечено статистически значимых

корреляционных связей между содержанием НСЕ в сыворотке крови и в семенной плазме ($R = -0,125206$)

В литературе имеются данные о выявлении НСЕ при цитохимическом исследовании в органах репродуктивной системы мужчин. Так, экспрессия НСЕ была выявлена в клетках Лейдига [9], в сперматогониях [5], сперматозоидах [7] и клетках новообразований органов репродуктивной системы мужчин [8]. Вероятно, обнаружение НСЕ в высокой концентрации в семенной плазме может свидетельствовать о том, что данный белок синтезируется в клетках органов репродуктивной системы мужчины и выделяется в сперму, что подтверждается отсутствием корреляции между уровнем его в сыворотке крови и в семенной плазме. В противоположность этому, По нашему предположению также основным источником СРБ эякулята является не его активный локальный синтез в органах репродуктивной системы, а пассивное проникновение из крови.

Требуется продолжение изучения СРБ и НСЕ в сыворотке крови и семенной плазме для более точного определения физиологической роли данных веществ в норме и при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы.

Список литературы

1. Литвинец Е.А., Кабиру А. Исследование уровня С-реактивного белка у больных хроническим бактериальным простатитом // *Здоровье мужчины*. 2018. № 1. С. 85–87.

2. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. Концентрации белков — индикаторов воспаления в сперме при мужском бесплодии. *Здоровье человека в XXI веке // XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: Сборник научных статей*. Казань, 28–29 октября 2020 г. / под общей редакцией профессора С.С. Ксембаева. Казань: ИД «МедДок». 2020. С. 277–280.

3. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Ховаева Я.Б., Гильманов А.Ж. Сравнительное содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и семенной плазме мужчин // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 173. № 3. С. 285–288. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-3-285-288.

4. Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review // *Cerebrovasc Dis*. 2012. Т. 33. № 1. P. 47–54. DOI: 10.1159/000332810.

5. Burke B.A., Lindgren B., Wick M., Holley K., Manivel C. Testicular germ cell loss in children with renal failure // *Pediatr Pathol*. 1989. Т. 9. № 4. P. 433–444. DOI: 10.3109/15513818909022364.

6. Chung I.Y., McKelvie P., Chen Y. Eyelid basal cell carcinoma with neuroendocrine differentiation: a case report and literature review. *Orbit*. 2021. Т. 40. № 4. P. 316–319. DOI: 10.1080/01676830.2020.1778738.

7. Force A., Viillard J.L., Grizard G., Boucher D. Enolase isoforms activities in spermatozoa from men with normospermia and abnormospermia // *Journal Andrology*. 2002. Т. 23. № 2. P. 202–210.

8. Lu C., Zhang Z., Jiang Y., Yang Z., Yang Q., Liao D., Bu H. Primary pure carcinoid tumors of the testis: Clinicopathological and immunophenotypical characteristics of 11 cases // *Oncol Lett*. 2015. Т. 9. № 5. P. 2017–2022. DOI: 10.3892/ol.2015.3046.

9. Schulze W., Davidoff M.S., Ivell R., Holstein A.A. Neuron-specific enolase-like immunoreactivity in human Leyding cells // *Andrologia*. 1991. № 23. P. 279-283.

10. Wang L., Li Y., Wang C., Guo W., Liu M. C-reactive Protein, Infection, and Outcome After Acute Ischemic Stroke: A Registry and Systematic Review // *Current Neurovascular Research*. 2019. Т. 16. № 5. P. 405–415. DOI: 10.2174/1567202616666191026122011.

УДК 616.15-074:616-092.19:636.7

Глушков С.И.¹, Жерегеля С.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Санкт-Петербург, Россия

gsi1799@mail.ru¹, sgergely@bk.ru²

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В проведенном исследовании на 200 белых беспородных крысах-самцах определяли динамику изменений концентрации восстановленного глутатиона, малонового диальдегида, а также активности ферментов антиоксидантной защиты (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы) в тканях почек и в эритроцитах лабораторных животных в условиях интоксикации рентгеноконтрастным препаратом.

Тенденция к увеличению содержания креатинина и мочевины в плазме крови отравленных животных свидетельствовала о снижении функциональной активности нефронов, а морфологическое исследование тканей почек позволило выявить признаки активации апоптоза в почечной ткани.

Установлено, что применение неионного рентгеноконтрастного препарата «омнипак-350» (йогексол) в среднесмертельной дозе ведет к дефициту активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В эритроцитах и тканях почек крыс на фоне введения рентгеноконтрастного препарата отмечалась активация окислительного стресса в виде снижения концентрации восстановленного глутатиона и активности ферментов антирадикальной защиты, а также в виде увеличения содержания продуктов перекисного окисления липидов. Данные сдвиги активности ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) в тканях почек животных на фоне применения рентгеноконтрастного препарата следует рассматривать как характерные признаки истощения адаптационных резервов клетки.

Ключевые слова: *белые беспородные крысы, контраст-индуцированное острое повреждение почек, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, почка.*

Glushkov S.I. ¹, Zheregelya S.N. ²

¹*The Department of of Biological Chemistry of the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlova " of the Ministry of Health of the Russian Federation,*

¹*North-Western State Medical University after I.I. Mechnikov under the Ministry of Public Health of the Russian Federation,*

² *Department of Biological Chemistry of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation St. Petersburg, Russia*

STUDY OF THE PATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED ACUTE RENAL INJURY IN AN EXPERIMENTAL MODEL USING LABORATORY ANIMALS

In a study conducted on 200 white mongrel male rats, the dynamics of changes in the concentration of reduced glutathione, malondialdehyde, as well as the activity of antioxidant defense enzymes (glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and catalase)

in kidney tissues and in erythrocytes of laboratory animals under X-ray contrast drug intoxication were determined.

The tendency to increase the content of creatinine and urea in the blood plasma of poisoned animals indicated a decrease in the functional activity of nephrons, and morphological examination of kidney tissues revealed signs of activation of apoptosis in renal tissue.

It was found that the use of the nonionic radiopaque drug omnipak-350 (yogexol) in an average lethal dose leads to a deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. In the erythrocytes and kidney tissues of rats, against the background of the introduction of the radiopaque drug, activation of oxidative stress was noted in the form of a decrease in the concentration of reduced glutathione and the activity of antiradical protection enzymes, as well as an increase in the content of lipid peroxidation products. These shifts in the activity of antioxidant defense enzymes (catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase) in animal kidney tissues against the background of the use of radiopaque preparation should be considered as characteristic signs of depletion of adaptive reserves of the cell.

Thus, the biochemical and morphological changes observed in animals against the background of the introduction of radiopaque drugs are associated with the dysfunction of the antioxidant system due to insufficient production of NADPH.

Keywords: *white mongrel rats, contrast-induced acute kidney injury, glucose-6-phosphate dehydrogenase, kidney.*

Актуальность: контрастиндуцированное острое повреждение почек (ОПП) является ятрогенным повреждением тканей почек, возникающим в результате внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного препарата (РКП) при диагностических ангиографических вмешательствах [0].

Критериями развития ОПП (по клиническим практическим рекомендациям KDIGO) являются: увеличение концентрации креатинина сыворотки более чем на 26,5 мкмоль/л по в течение 48 часов после введения рентгеноконтрастного препарата, или увеличение более чем в 1,5 раза в течение 7 дней или объем мочи менее 0,5 мл/кг/ ч в течение не менее 6 часов после воздействия [0].

Несмотря на отсутствие полной ясности в патогенезе развития КИ-ОПП, предложено несколько потенциально взаимодействующих и взаимоусиливающих механизмов, включая прямое или косвенное нефротоксическое воздействие и усиленное образование активных форм кислорода (АФК).

Высокоосмоляльные РКП могут вызывать цитотоксические эффекты в нефронах при прямом воздействии, сопровождающиеся повреждением эпителиальных клеток почечных канальцев и эндотелиальных клеток, приводя к митохондриальной дисфункции, клеточному апоптозу или некрозу и интерстициальному воспалению [3]. Непрямое воздействие РКП связано с вазоконстрикцией сосудов почек, нарушениями почечной гемодинамики и развитием гипоксии мозгового отдела ткани почек [3]. Кроме того, РКП могут либо вызывать избыточную продукцию АФК как следствие митохондриальной дисфункции, либо снижать активность антиоксидантных ферментов [4].

Целью настоящей работы явилось разработка экспериментальной модели на мелких лабораторных животных для уточнения механизмов развития КИ-ОПП.

Модель на животных. В качестве объекта исследования использовалось 200 белых беспородных крыс-самцах массой 180–220 г. Содержание и использование животных в эксперименте проводилось согласно положениям, изложенным в работе И.П. Западнюка (1983). Сопоставимость экспериментальных групп обеспечивали рандомизацией выборок, использовавшихся в экспериментах.

Выбор животных для экспериментов определялся следующими факторами:

1. Крысы являются стандартным объектом в биологических исследованиях.
2. Обладают сопоставимой с другими видами лабораторных животных и человеком чувствительностью к действию факторов химической природы и фармакологических препаратов.
3. Относительно низкой стоимостью этих животных.

Моделирование интоксикации РКП и ее экспериментальная терапия. В качестве РКП использовали неионный препарат «омнипак-350» (йогексол) в виде водный раствор N,N-бис(2,3-дигидроксипропил)-5-[N-(2,3-дигидроксипропил) ацетамид 2,4,6-триизотриазоламина («Nisomed», Норвегия) однократно внутривентриально в среднесмертельной дозе (LD₅₀). Определение LD₅₀ РКП проводили по В.Б. Прозоровскому (1994) на 20 животных, срок наблюдения составлял 28 суток, оно составило 20 г/кг массы животного.

Экспериментальное исследование проводили в 3 этапа (в зависимости от сроков экспозиции РКП). На каждом этапе выделялось по две группы животных (опытная и контрольная) по 30 особей в каждой. Забой животных проводился через 1 сутки (I этап), 3 суток (II этап) и 5 суток (III этап) после однократного введения препаратов. Все биохимические

мические и морфологические исследования проводились с использованием образцов тканей выживших животных.

При проведении фармакологической коррекции цитотоксического действия омнипак-300 через 30 минут после введения токсиканта в дозе 20 г/кг животным внутривенно ежедневно вводили один из следующих препаратов в течение 5 суток:

1. Ацетилцистеин — 3% водный раствор в дозе 150 мг/кг массы.
2. Трисан — 1% водный раствор в дозе 15 мг/кг.
3. Цитофлавин — 10% водный раствор в дозе 100 мг/кг.
4. Мексидол — 1% водный раствор в дозе 100 мг/кг.
5. Глутоксим — 1% водный раствор в дозе 100 мг/кг.
6. Преднизолон — водный раствор в дозе 0,02 мг/кг.

Использование этих фармакологических средств в экспериментальном исследовании было направлено на решение следующих задач:

1. Оценить патогенетическую взаимосвязь между нарушениями состояния антиоксидантных систем, активацией процессов ПОЛ и проявлениями цитотоксичности при введении РКС на фоне использования лекарственных препаратов в качестве «фармакологических» зондов.

2. Обосновать возможность использования показателей изучаемой биохимической системы в качестве лабораторных тестов для оценки эффективности корректирующей терапии.

Для моделирования рентгеноконтрастной нефропатии на фоне сахарного диабета животным вводили омнипак-300 в дозе 10 г/кг на 5-е сутки после введения аллоксана в дозе 1,7 г/кг массы тела животных.

Этапы экспериментального исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1. Схема проведения экспериментального исследования

№ группы	Доза омнипака	Доза аллоксана	Сроки исследования	Препарат коррекции	Количество животных
1	Контроль				40
2	20 г/кг		1 сут		10
3			3 сут		10
4			5 сут		10
5	20 г/кг		5 сут	Цитофлавин	10
6			5 сут	Трисан	10
7			5 сут	Мексидол	10
8			5 сут	Ацетилцистеин	10

9			5 сут	Глуток-сим	10
10			5 сут	Предни-золон	10
11	10 г/кг		5 сут		10
12		1,7 г/кг	5 сут		10
13	10 г/кг		5 сут		10
14	10 г/кг	1,7 г/кг	5 сут	Предни-золон	10

Получение образцов тканей для исследований. В день умерщвления животных взвешивали и анестезировали изофлураном. С целью получения материала для исследований от лабораторных животных, производили декапитацию крыс. Исследованию подвергались образцы тканей почек и эритроциты животных, полученные с использованием стандартных методик.

Гомогенат тканей почек и эритроциты использовали для определения концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА). Активность ферментов определяли в эритроцитах и в цитоплазматической фракции тканей, полученной методом дифференциального центрифугирования.

Гистологическое исследование ткани почек экспериментальных животных. Гистологические препараты изготавливали по общепринятой методике. Тканевый материал (почки) получали сразу после декапитации животного, разделяли на две половины и фиксировали в нейтральном формалине (10%). Для проведения гистологических исследований отбирался материал (по одной почке) от 5 животных из каждой группы. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопию выполняли на бинокулярном микроскопе Билам Р-11 (ЛОМО, Санкт-Петербург). Цифровые микрофотографии выполняли при различных увеличениях на микроскопе KarlZiess (Германия), оборудованным видеовыходом на ПК.

Содержание белка в каждом образце определяли методом Лоури в модификации G.L. Peterson [8, 9]. Содержание гемоглобина в гемолизатах эритроцитов определяли с помощью стандартных наборов «Ольвекс» (Россия) гемиглобинцианидным методом [8].

Измерение маркеров окислительного стресса. Уровни глутатиона и активности глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и каталазы (КАТ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определяли с помощью спектрофотометрических методов. Концентрацию ВГ определяли методом G.L. Ellman (1959) в нашей модификации, заклю-

чавшейся в осаждении белка 20% раствором сульфосалициловой кислоты. Концентрацию МДА определяли по методу M. Uchiyama (1978). Активность глутатионредуктазы определяли по методу I. Garlberg, B. Mannervik (1985), глутатионпероксидазы — по методу А.Н. Гавриловой и Н.Ф. Хмары (1986), каталазы — по М.А. Королюку (1988), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — по методу A. Kornberg и соавт. [5, 6] в модификации С.И. Глушкова [7], глутатион-S-трансферазы — методом W.H. Habig, W.B. Jakoby (1981). Расчет активности ферментов производили на грамм белка или гемоглобина (в гемолизате эритроцитов).

Определение биохимических показателей функциональной активности нефронов в сыворотке крови экспериментальных животных. Биохимические показатели функциональной активности нефронов [10] (концентрации креатинина, мочевины) в сыворотке крови экспериментальных животных определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Synchro» («Beckman–Coulter», США), мочевины на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi–902 Automatik («Hitachi», Япония).

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». В каждой группе рассчитывали средние значения и ошибку среднего. Проводился корреляционный анализ изменений исследуемых биохимических показателей в эритроцитах и тканях почек лабораторных животных. Достоверность различий в опытной и контрольной группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Приведенные в тексте и таблицах значения представляли в виде $X \pm m_x$.

Полученные результаты. Общая характеристика животных.

В ходе проведения эксперимента у лабораторных животных опытной группы отмечались выраженные клинические изменения, которые проявлялись в виде увеличения массы тела за счет развития отеков, повышенной проницаемости передней брюшной стенки, сопровождающейся выделением жидкости, и летальных исходов. Кроме того, проводилось сравнение количества выпитой жидкости всюю экспериментальной группой по отношению к контрольной.

При контрольных взвешиваниях: через 1 сутки после применения неионного РКП увеличения массы тела не отмечалось, на 3-е сутки у 10% животных опытной группы наблюдалось увеличение массы тела на 10–30 г (на 5–15% от исходной массы тела).

В первые трое суток в группе опытных животных отмечалось увеличение количества выпитой жидкости (в среднем по 20–25 мл на ка-

ждого животного). В более поздние сроки объем выпитой жидкости животными этой группы незначительно отличался от показателей в группе контроля.

В ходе проведенной работы смертность животных от применения неионногонтрастного препарата составила по 10% в I опытной группе (через 1 сутки) и по 50% во II и III опытных группах (к исходу 3-х и 5-х суток). Практически все животные погибали на фоне развития отеков, сопровождающихся увеличением массы тела на 40–70 г, что составляет в среднем около 30% от общей массы тела. Повышенная проницаемость тканевых барьеров проявлялась постоянным мокнутием передней брюшной стенки, а при вскрытии в брюшной полости определялось порядка 7–10 мл асцитической жидкости. У животных опытной и контрольной групп не наблюдалось статистически значимых различий таких показателей как масса почек, ее отношение к массе тела, уровень сывороточного гемоглобина.

Заключение. Полученные экспериментальные данные об изменениях обмена глутатиона в тканях почек лабораторных животных подтверждают правомерность существования токсической, а точнее, цитотоксической гипотезы развития РКН. Они позволяют уточнить механизмы патогенеза развития нефропатий на фоне применения неионных РКС, связанные с реализацией цитотоксических эффектов действия и с нарушениями состояния естественной системы цитопротекции.

Данные комплексного изучения обмена глутатиона в условиях развития РКН позволили выявить наличие принципиально различных пусковых механизмов реализации цитотоксических эффектов, связанных с нарушениями энергетического обмена клетки; прямым повреждением или снижением активности ряда ферментов обмена глутатиона. Возрастающая прооксидантная нагрузка, сдвиги тиол-дисульфидного равновесия приводят к увеличению потребности в энергоресурсах и восстановленных эквивалентов, в частности НАДФН, однако интенсивность процессов восстановления последнего недостаточна, в связи с выраженным снижением активности Г-6-ФДГ.

Анализ полученных данных (основанный на выявлении корреляций между биохимическими сдвигами и морфологическими изменениями, показателями тяжести интоксикации и летальности) подтвердили возможность использования показателей системы глутатиона в тканях отравленных животных в качестве скрининговой системы оценки цитотоксического повреждения, нарушения функции почек и средств патогенетической терапии.

Наличие корреляций между изменениями состояния системы глутатиона в тканях внутренних органов и эритроцитах лабораторных

животных явилось указанием перспективности использования показателей изучаемой биохимической системы и в клинической практике при лабораторной диагностике тяжести поражения почечной ткани и при поиске новых цитопротекторных препаратов.

В качестве патогенетически обоснованных методов лабораторной диагностики оценки нарушений функций почек, эффективности проводимого лечения при развитии рентгеноконтрастной нефропатии, выявления противопоказаний к проведению диагностических процедур с использованием РКС могут быть использованы следующие показатели, характеризующие состояние системы глутатиона в эритроцитах пациентов:

- 1) определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- 2) определение активности глутатионпероксидазы;
- 3) определение концентрации сульфгидрильных групп.

Список литературы

1. Pattharanitima P., Tasanarong A. Pharmacological Strategies to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed Research International*. 2014. P. 1-21. doi:10.1155/2014/236930.

2. Work Group Membership // *Kidney IntSuppl* (2011). 2012. № 2(1). P. 2. doi:10.1038/kisup.2012.2.

3. Mehran R., Dangas GD., Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *New England Journal of Medicine*. 2019. № 380(22). P. 2146–2155. doi:10.1056/NEJMra1805256.

4. Heyman SN., Rosen S., Khamaisi M., Idee JM., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol*. 2010. № 45(4). P. 188–195. doi:10.1097/RLI.0b013e3181d2eed8.

5. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. Под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. М. ГЭОТАР-Медиа. 2012. № 1. 792 с.

6. Kornberg A., Horecker B.L., Smyrniot P.Z. Glucose-6-phosphate dehydrogenase — 6-phosphogluconic dehydrogenase. *Meth. Enzymol*. 1955. № 1. P. 323–327.

7. Глушков С.И. Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия: Дис. на соискание уч. степени д-ра. мед. наук. 2006. Воен.-мед. акад. СПб. 451 с.

8. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013. № 2. 472 с.

9. Peterson G. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. *Anal Biochem.* 1977. № 83(2). P. 346–356. doi:10.1016/0003-2697(77)90043-4.

10. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment // WHO Offset Publication NO. Geneva. 1985. 48 p.

УДК 615.9

Гущин Я.А.

*Руководитель отдела гистологии и патоморфологии
АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Ленинградская область, Россия
guschin.ya@doclinika.ru*

**ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ВЕЩЕСТВ, ВВОДИМЫХ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ
ВНУТРИЖЕЛУДОЧНО, НА РЕЗУЛЬТАТЫ
ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

При доклинических исследованиях твердые лекарственные формы часто приходится переводить в жидкие формы, для чего применяют различные вспомогательные вещества — носители. Они могут обладать нежелательным действием на ЖКТ животных. Были проанализированы данные проведенных ранее исследований, определены виды патологии, а также частота ее развития.

Ключевые слова: доклинические исследования, носители, кишечник, крахмал, метилцеллюлоза, масло, ТВИН.

Gushchin Y.A.

*Head of the Department of Histology and Pathomorphology
JSC NPO «HOME OF PHARMACY»,
Leningrad region, Russia*

**THE EFFECT OF AUXILIARY PHARMACOLOGICAL
SUBSTANCES ADMINISTERED INTRAGASTRICALLY TO
LABORATORY ANIMALS ON THE RESULTS OF PRECLINICAL
STUDIES**

In preclinical studies, solid dosage forms often have to be converted into liquid forms, using various auxiliary substances — vehicles. They may have an undesirable effect on the animals' digestive tract. The data of previous studies were analyzed, the types of pathology were determined, as well as the frequency of its occurrence.

Keywords: preclinical studies, vehicles, intestines, starch, methylcellulose, oil, TWIN.

Одной из важнейших задач, стоящих перед разработчиком новых лекарственных веществ, является не только оценка его эффективности, но и проверка его безопасности. В том числе это касается и готовых лекарственных форм (ГЛФ). Именно поэтому доклинические исследования, в том числе на лабораторных животных, являются необходимым этапом, в ходе которого можно выявить и оценить возможные побочные эффекты, в том числе при помощи патоморфологического исследования, которое остается одним из ведущих методов.

ГЛФ применяемые для парентерального введения имеют ряд ограничений и проблем с их использованием в доклинических исследованиях на животных: их размер не физиологичен, концентрации вводимого вещества во много раз больше терапевтической, содержащейся в ГЛФ, нет возможности точного индивидуального дозирования каждому животному [1, 2].

Поэтому твердые ГЛФ, в большинстве случаев, приходится переводить в жидкие формы, для чего применяют различные вспомогательные вещества, которые также называют носителями или растворителями [1, 3]. Это вещества, используемые для смешивания, диспергирования или растворения исследуемого вещества (лекарственного средства) или образца сравнения (контрольного образца) и позволяющее облегчить его введение в тест-систему. В доклинических исследованиях чаще всего применяют воду, растительное масло, крахмаль-ный гель, сиропы, а также ПАВы, например ТВИН-80. Они должны иметь минимальное влияние на организм животных, не провоцировать развитие каких-либо побочных эффектов, маскирующих действие тестируемых субстанций. Однако в ходе гистологического анализа можно выявить некоторые патологии, которые не связаны с действием тестируемых объектов. Подобные изменения определяют, как фоновые. Фоновая патология — уже имеющаяся у животных на момент исследования отклонения, которые могут быть врожденными или приобретенными, физиологическими или патологическими, а могут являться уникальным свойством для данного вида [4, 5]. Их можно разделить на: спонтанные, травматические и ятрогенные, к которым и относятся вызванные данными растворителями. В связи, с чем была поставлена цель — определить какие патологические состояния и с какой частотой могут развиваться в ответ на внутрижелудочное введение носителей. Для чего были проанализированы данные патоморфологических наблюдений, выполненные в ранее проведенных исследованиях по оценке безопасности лекарственных веществ, в ходе которых использовали наиболее распространенные носители. Было изучено действие растворителей (воды, 1% крахмаль-ный гель, 0,5% метил-

целлюлоза, 64% сахарный сироп, кукурузное масло и 1% ТВИН-80) на желудочно-кишечный тракт крыс линии Wistar. В результате было определено, что частота развития фоновых заболеваний органов ЖКТ крыс не превышает 5% в популяции. Процедура перорального введения с использованием специального зонда, за счет травмирования слизистой оболочки пищевода и желудка, провоцирует развитие патологических изменений в них, и не оказывает влияние на ниже лежащие отделы. Носители с эффектом смазывания — масло и ТВИН, снижают частоту развития заболеваний верхних отделов ЖКТ, но за счет своей способности воздействовать на микрофлору кишечника, а также на ферментативную и антиоксидантную систему печени, способствуют развитию воспалительных заболеваний в кишечнике, а также метаболических и дистрофических нарушений в печени.

Выявление патологии, развившейся в ответ на внутрижелудочное введение изученных носителей, а также определение частоты ее возникновения, дает возможность более достоверно отличать побочное действие тестируемых веществ, что значительно улучшит качество проводимых исследований.

Список литературы

1. Thackaberry EA. Vehicle selection for nonclinical oral safety studies // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013. № 9(12). P. 1635–1646. doi:10.1517/17425255.2013.840291.
2. Gad S.C. *Drug Safety Evaluation: Third Edition*. Hoboken, New Jersey // John Wiley & Sons, Inc. 2017.
3. Гущина С.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Шиков А.Н. Доклинические исследования стабильности суспензий, приготовленных из готовых лекарственных препаратов // *Фармация*. 2017. № 66(3). С. 27–32.
4. Long G.G., Hardisty J.F. Regulatory forum opinion piece: thresholds in toxicologic pathology// *Toxicology Pathology*. 2012. Vol. 40. P. 1079–1081.
5. Elizabeth Fiona McInnes. *Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas* // Elsevier Health Sciences. 2011.

УДК 577.218

¹Капралова М.А., ²Бреннер П.К., ³Гордеева О.О., ⁴Ганьшина И.П.,

⁵Ходырев Д.С., ⁶Хохлова С.В., ⁷Колядина И.В., ⁸Заварыкина Т.М.

^{1,2,8}ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

³ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

⁵ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

^{6,7}ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»

Минздрава России,

Москва, Россия

¹kapamariya97@gmail.com; ²brenner123@mail.ru;

³helga.stolz@yandex.ru; ⁴ganshinainna77@mail.ru ; dmkh8@mail.ru;

⁶svkhokhlova@mail.ru; ⁷irinakolyadina@yandex.com;

⁸tpalievskaya@yandex.ru

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS25487 ГЕНА XRCC1 С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ С УЧЕТОМ BRCA-СТАТУСА ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выявлена связь полиморфного маркера rs25487 гена XRCC1 с безрецидивной и общей выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при тройном негативном РМЖ. Результаты были рассчитаны с учетом BRCA-статуса больных.

Ключевые слова: *тройной негативный рак молочной железы, платиносодержащая химиотерапия, полиморфный маркер, ген XRCC1, мутации BRCA ½.*

¹Kapralova M.A., ²Brenner P.K., ³Gordeeva O.O., ⁴Ganshina I.P.,
⁵Khodyrev D.S., ⁶Khokhlova S.V., ⁷Kolyadina I.V., ⁸Zavarykina T.M.
^{1,2,8}N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy

of Sciences

³Federal Research & Clinical Center Of Physical-Chemical Medicine

FMBA of

⁴"N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the

Ministry of Health of Russia

⁵Federal Research Clinical Center of Specialized Types of Medical Care
and Medical Technologies FMBA of Russia

^{6,7}«B.I. Kulakov Research National Center of obstetrics, gynecology and
perinatology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Moscow, Russia

POLYMORPHIC MARKER RS25487 OF XRCC1 GENE AND SURVIVAL AFTER PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY CONSIDERING BRCA-STATUS IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

The association of the polymorphic marker rs25487 of the XRCC1 gene with disease-free and overall survival after platinum-based chemotherapy was found in patients with triple-negative breast cancer. The results were calculated considering the BRCA-status of the patients.

Keywords: *triple-negative breast cancer, platinum-based chemotherapy, polymorphic marker, XRCC1 gene, BRCA 1/2 mutations.*

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой наиболее неблагоприятный вариант этого заболевания. ТНРМЖ характеризуется агрессивностью течения, высокой частотой раннего рецидивирования, а также отсутствием мишеней для таргетной терапии. Наиболее распространенной терапевтической опцией при ТНРМЖ на сегодняшний день является химиотерапия (ХТ), в том числе с включением производных платины. Кроме того, активно развивается направление иммунотерапии. Поиск маркеров эффективности платиносодержащей ХТ при ТНРМЖ является актуальной задачей, направленной на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных и уменьшение токсичности терапии.

Механизм действия ХТ на основе препаратов платины заключается во внесении двуниевых разрывов в ДНК клетки, задержке клеточного цикла и инициации апоптоза опухолевой клетки [1]. Гены системы

репарации ДНК являются ключевыми в ответе на платиносодержащую ХТ. Наиболее важными изученными нарушениями в случае РМЖ является носительство мутации в генах *BRCA1* и/или *BRCA2*. Они наблюдаются в 10% случаев РМЖ и характерны для наследственного варианта заболевания. Гены *BRCA1/2* являются генами-онкосупрессорами, они играют ключевую роль в системе репарации ДНК методом гомологичной рекомбинации. Известно, что большинство РМЖ с мутациями *BRCA1* ассоциировано с тройным негативным фенотипом, тогда как мутации гена *BRCA2* по большей части наблюдаются у больных с люминальным подтипом РМЖ. Опухоль, развивающаяся у носителей мутаций в гене *BRCA1/2*, имеет высокую чувствительность к широкому спектру современных химиопрепаратов, в частности препаратам платины, и лучший ответ на неоадъювантную ХТ в целом [2, 3]. Однако применение препаратов платины обеспечивает высокую частоту полных патоморфологических регрессий (суррогатного маркера эффективности ХТ) как у больных *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ, так и у больных спорадическим ТНРМЖ [4], достоверных различий в частоте полных патоморфологических регрессий при сравнении носителей наследственной мутации гена *BRCA1* с больными без мутаций в этом гене выявлено не было [2, 5].

Ответ на платиносодержащую ХТ может быть обусловлен активностью других систем репарации ДНК, в частности, системы эксцизионной репарации оснований (BER). Интегральным белком BER является белок XRCC1, который кодируется геном *XRCC1* [6]. Экспрессия гена *XRCC1* играет важную роль в качестве маркера состояния системы репарации BER и уровня повреждений опухолевых клеток при ТНРМЖ [7], а также имеет прогностическое значение для клинического ответа опухоли [8].

Наиболее изученным и важным с функциональной точки зрения является полиморфный маркер rs25487 гена *XRCC1*. Связь данного маркера с эффективностью платиносодержащей ХТ была показана в работах на ряде видов рака [9]. Полиморфный маркер rs25487 гена *XRCC1* проявляется в модификации аминокислотного состава кодируемого белка в 399 позиции: замене глутамина (*Gln*) на аргинин (*Arg*), что влияет на нормальную функцию белка XRCC1, изменяя эффективность репарации ДНК.

Цель работы: изучение связи полиморфного маркера гена *XRCC1* (rs25487) с безрецидивной (БРВ) и общей выживаемостью (ОВ) больных после платиносодержащей химиотерапии с учетом *BRCA*-статуса при тройном негативном РМЖ.

Материалы и методы. Были изучены образцы крови 67 пациенток с тройным негативным РМЖ II–III стадии, проходивших лечение в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (табл. 1). Диагноз устанавливали на основании гистологического исследования в лечебном учреждении. Все пациенты получали платиносодержащую неоадьювантную ХТ (доцетаксел или паклитаксел в комбинации с карбоплатином / цисплатином). Образцы крови отбирались до проведения ХТ, после чего из них была выделена ДНК с использованием набора реагентов Diatom DNA Prep 400 (Лаборатория Изоген, Россия). Полиморфный маркер гена *XRCC1* (rs25487) был исследован методом ПЦР в реальном времени с флуоресцентными аллельспецифичными зондами на приборе «CFX96 Touch Real-Time System» (BioRad, США). Последовательности и температура отжига ($T_{отж}$) использованных в работе праймеров и зондов указаны в таблице 2. Данные о носительстве мутаций в генах *BRCA 1/2* были получены из лечебных учреждений. Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0 (StatSoft). Результаты определения маркера сопоставляли с БРВ и ОВ с использованием метода Каплана-Мейера и log-rank теста; с клиническим ответом и степенью патоморфоза — методом логистической регрессии. Различия при значениях $p < 0,05$ оценивались как значимые.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных

Показатель	Значение n, (%)
Возраст, медиана	51 год (22–77)
Стадия:	
Pa	8 из 67 (11,94%)
Pb	17 из 67 (25,37%)
IIIa	6 из 67 (8,96%)
IIIb	16 из 67 (23,88%)
IIIc	20 из 67 (29,85%)
Grade:	
2	29 из 67 (43,28%)
3	31 из 67 (46,27%)

Таблица 2. Условия проведения анализа молекулярно-генетических маркеров

Маркер	Праймеры и зонды	$T_{отж}$, °C / длина ампликона, п.н.
Gln399Arg XRCC1 rs25487	F: GCTCCTCTCAGTAGTCTG R: CTGGCATCTTCACTTCTG FAM: CCTTACCTCTGGGAGGGC VIC: CCTTACCTCCGGGAGGGC	65,7 / 283

Примечание: F и R — праймеры, где F — forward (прямой), R — reverse (обратный); FAM и VIC — ДНК-зонды, меченные соответствующими флуоресцентными красителями; $T_{отж}$ — температура отжига.

Результаты. Медиана (M) времени наблюдения на момент анализа результатов составила 27,6 (минимум 6,4 — максимум 66,9) мес. Была выявлена тенденция к уменьшению M БРВ у носителей аллеля T маркера rs25487 гена XRCC1 (M=19,9 мес.) по сравнению с больными, у которых этот аллель отсутствовал (M=32,6 мес), $p=0,077$ (рис. 1).

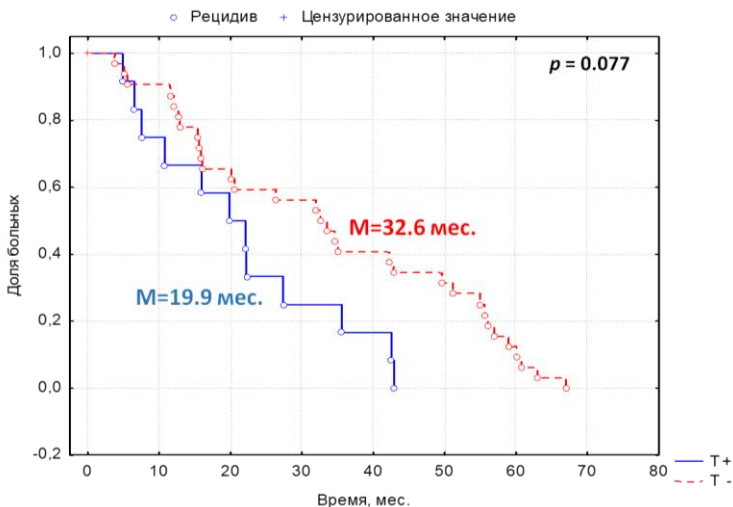


Рис. 1. Связь полиморфного маркера rs25487 гена XRCC1 с безрецидивной выживаемостью у больных ТНРМЖ

Данные по носительству мутаций в генах BRCA1/2 были доступны для 42 пациентов (у 13 мутации выявлены, у 29 — нет). При делении

пациентов по *BRCA*-статусу выявлена тенденция к увеличению М БРВ при носительстве мутации в гене *BRCA1/2* (для носителей мутации М=33,5 мес, при отсутствии — М=16,0 мес.; $p=0,085$), что соответствует литературным данным [2, 5]. Была выделена подгруппа больных с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*, при этом носительство генотипа *T/T* маркера rs25487 гена *XRCC1* у данных больных было связано с уменьшением М БРВ (М=15,7 мес.), тогда как носительство аллеля *G* связано с увеличением этого показателя (М=32,6 мес.) (рис. 2). Это согласуется с результатами, полученными в общей группе больных.

При рассмотрении ОВ носительство аллеля *T* маркера rs25487 гена *XRCC1* было связано с уменьшением М ОВ, при этом для носителей аллеля *T* М ОВ составляла 24,3 мес., тогда как при отсутствии аллеля *T* — 34,6 мес., $p=0,04$ (рис. 3).

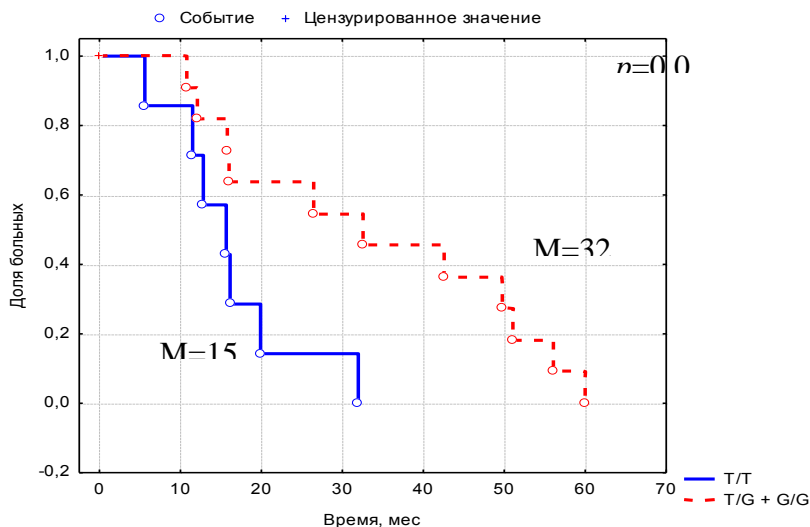


Рис. 2. Связь полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных ТНРМЖ с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*

Выявлено отсутствие связи ОВ с носительством мутации в генах *BRCA1/2* (при носительстве мутации М=35,2 мес., при отсутствии — М=17,2 мес.; $p=0,82$). При сочетанном носительстве мутации в генах *BRCA1/2* и генотипа *C/C* маркера rs25487 гена *XRCC1* выявлено отсутствие событий (смертей), однако не достигшее статистической значимости.

Результаты, полученные нами в исследовании БРВ согласуются с результатами работы по изучению связи этого же маркера гена *XRCC1* с эффективностью платиносодержащей ХТ при раке яичников, в которой было выявлено уменьшение времени без прогрессирования при носительстве аллеля *T* ($p=0,025$) [10]. В целом, полученные данные позволяют сделать вывод о важной роли изученного маркера гена *XRCC1* в ответе на платиносодержащую ХТ.

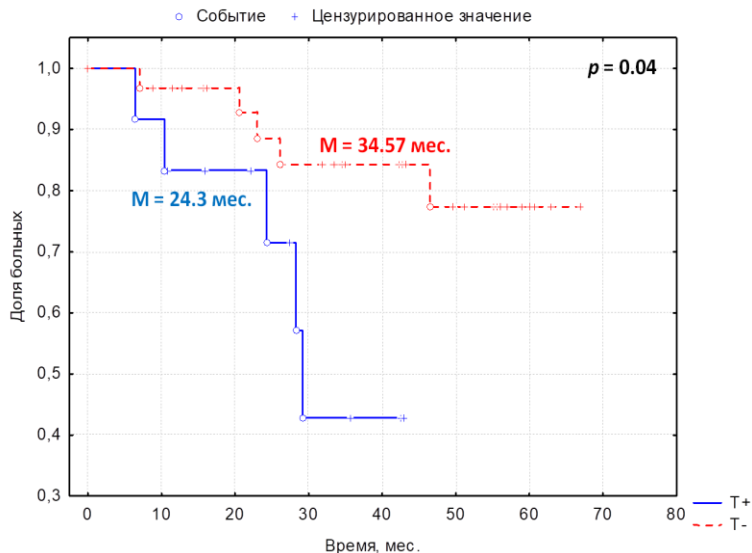


Рис. 3. Изучение связи полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с общей выживаемостью у больных ТНРМЖ

Выводы. Выявлена связь полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с БРВ и ОВ у пациенток с тройным негативным РМЖ вне зависимости от *BRCA*-статуса. Это может позволить при дальнейшей валидации индивидуализировать лечение данной категории больных.

Список литературы

1. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М.: Практическая медицина, 2014. 336 с.
2. Wunderle M., Gass P., Häberle L. et al. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients // Breast Cancer Res.Treat, 2018. № 171. P. 85–94.

3. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial // *Nature Medicine*. 2018. № 24(5). P. 628–637.

4. Sharma P., Stecklein Sh.R., Kimler B.F. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin/docetaxel chemotherapy in sporadic and BRCA-associated triple-negative breast cancer (TNBC) // *ASCO Meeting Abstracts*. 2014. Vol. 32(15). P. 1022.

5. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in Triple-Negative breast Cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial // *JAMA Oncol*. 2017. № 3. P. 1378–1385.

6. Kudo K., Gavin E. Inhibition of Gli1 results in altered c-Jun activation, inhibition of cisplatin-induced upregulation of ERCC1, XPD and XRCC1, and inhibition of platinum-DNA adduct repair // *Oncogene*. 2012. Vol. 31. P. 4718–4724.

7. Lee K.J., Pielt C.G., Andrews J.F. et al. Defective base excision repair in the response to DNA damage ing agents in triple negative breast cancer // *PLoS One*. 2019. Vol. 10(14).

8. Tarek M.A., Fatah A., Arora A. et al. DNA repair prognostic index modelling reveals an essential role for base excision repair in influencing clinical outcomes in ER negative and triple negative breast // *Oncotarget*. 2015. Vol. 26(6). P. 21964-21978.

9. Francia R.D., Lucia L.D., Paolo M.D. et al. Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the Fluoropyrimidine/Oxaliplatin based therapy // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015. Vol. 22(19). P. 4443–4454.

10. Заварыкина Т.М., Хохлова С.В., Тюляндина А.С. и др. Связь молекулярно-генетических маркеров генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла с ответом на платиносодержащую химиотерапию при раке яичника // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2021. Т. 171. № 6. С. 745–750.

УДК 66.01-52

Лобанов М.Е.¹, Савельева М.С.², Майорова О.А.³

^{1,2,3} ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

¹ ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России,
Саратов, Россия

¹ *mishalobanov2016@bk.ru;* ² *mssaveleva@yandex.ru;*

³ *oksanaamayorova@gmail.com*

ПРЕСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД ВОЗМОЖНОЙ ТЕРАПИИ ЦИСТИТА С ПОМОЩЬЮ ЭМУЛЬСИОННЫХ МИКРОГЕЛЕЙ

В данной статье представлена попытка синтеза мукоадгезивных эмульсионных микрогелей на основе структуры масло в воде, и исследование их биораспределения в организме лабораторных мышей in vivo методом прижизненной биовизуализации флуоресцентного сигнала в зависимости от способа введения микрогелей — внутрипузырной инстилляцией либо внутривенного введения. Исследование нацелено на развитие терапевтического подхода к лечению различных видов циститов с помощью современных методов, включающих в себя применение микроразмерных систем доставки лекарственных средств, способных к мукоадгезии, пролонгированному высвобождению препарата, а также обладающих биологической безопасностью по отношению к организму человека.

Ключевые слова: микрогели, цистит, мочевого пузырь, внутрипузырная инстиляция.

Lobanov M.E.¹, Savelyeva M.S.², Mayorova O.A.³

^{1,2,3} *Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky*

¹ *Saratov State Medical University named after Razumov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Saratov, Russia*

PERSPECTIVE APPROACH TO POSSIBLE THERAPY OF CYSTITIS WITH THE EMULSION MICROGELS

This article presents an approach to prepare mucoadhesive emulsion microgels based on the oil-in-water structure, and the study of their biodistribution in laboratory mice in vivo in course of bioimaging of a fluorescent signal, depending on the method of administration of microgels —

intravesical instillation or intravenous administration. The study is aimed at developing a therapeutic approach to the treatment of various types of cystitis using modern methods, including the use of micro-sized drug delivery systems capable of mucoadhesion, prolonged release of the drug, and also biologically safe in relation to the human body.

Keywords: *microgels, cystitis, bladder, intravesical instillation.*

Актуальность. В Российской Федерации регистрируется около 30–35 миллионов случаев цистита у женщин в год, данной патологией может подвергаться каждая 4 женщина в мире. В клинических рекомендациях Минздрава России от 2021 года по лечению заболевания «Цистит у женщин» [1], воспаление мочевого пузыря классифицируют по этиологии и течению заболевания, характеру морфологических изменений и в виде первичного (неосложненного) цистита — как самостоятельное заболевание, а также в виде вторичного (осложненного) цистита при нарушениях уродинамических процессов — как осложнение основного заболевания. Первичной причиной как инфекционного, так и неинфекционного цистита является изменение буферной способности уротелия, за счет уменьшения содержания гликозамингликанов (ГАГ) в его структуре, приводящей к снижению протекции и открытию входных ворот для инфекции. Как наиболее интересный вариант развития течения заболевания с присоединением бактериальной флоры, может рассматриваться интерстициальный цистит, в патогенезе которого доказана роль провоспалительных цитокинов *IL-1 β* , *TNF α* и *IL-6*, а в исходе наблюдается стадия изъязвления с присоединением различной микрофлоры и обнаружением *IL-8* [2]. При цистите любой формы конечным итогом развития заболевания является присоединение бактериальной или иной микрофлоры, которая в свою очередь будет затруднять возможности терапии для врача-специалиста. Доказано, что при возникновении хронического бактериального цистита в 80% случаев обнаруживается первичный штамм возбудителя. Данный процесс объясняется способностью к внутриклеточной уротелиальной локализации возбудителя в глубокие слои и образование очагов хронической рецидивирующей инфекции. Назначения системных антибактериальных средств в больших дозах не способны оказать положительного эффекта и достигать очагов-мишеней ввиду глубокого расположения очага инфекции [3].

Ввиду данных особенностей заболевания необходима местная терапия цистита путем проведения инстилляционных процедур [4] с применением антибактериальных средств, однако проведение только однократного местного воздействия будет недостаточно, ввиду непро-

должительного действия лекарственных средств (обусловленного патофизиологическими процессами уродинамики) и неприятности для пациента процедуры. К современным требованиям инновационной урологии, а именно внутрипузырной терапии, можно отнести пролонгированное действие препарата, которое имеет решающее значение в контексте данного заболевания и склонности патологии к развитию рецидива [5]. Также вводимый препарат должен обладать эффективной адгезионной способностью на поверхности уротелия, отсутствием токсичности, а также способствовать восстановлению защитных свойств уротелия. Разработка микрогелей, способных обладать перечисленными выше качествами, является перспективной задачей для современной урологии в Российской Федерации, которая продолжает развиваться в данном направлении.

Цель исследования: Исследование характера распределения мукоадгезивных эмульсионных микрогелей в организме лабораторных мышей *in vivo* методом прижизненной биовизуализации флуоресцентного сигнала в зависимости от способа введения эмульсионных микрогелей — внутрипузырной инстилляции либо внутривенного введения.

Материалы и методы. *Материалы.* В процессе создания эмульсионных микрогелей были использованы: в качестве масляной фазы — льняное масло (ОЛЕОС®, Россия), в качестве стабилизирующего и эмульгирующего агента — изолят сывороточного белка (ИСБ) (California Gold Nutrition®, США). Для визуализации полученных эмульсионных микрогелей использовались флуоресцентные красители тетраметилродамин (ТРИТЦ), изомер изотиоцианата флуоресцеина I (ФИТЦ) и цианин 7 (Cy7) (Sigma Aldrich, США). Во всех экспериментах использовалась деионизированная вода Milli-Q, которая была получена с помощью фильтрационной системы Millipore.

Приготовление эмульсий. Эмульсионные микрогели были приготовлены методом самопроизвольного эмульгирования с помощью ультразвуковой гомогенизации с использованием стержневого гомогенизатора Bandelin Sonopuls HD 2070 (Германия). Для получения эмульсий раствор ИСБ (концентрация 5% (мас./мас.) в 0,9% NaCl) и масло смешивали в соотношении 1–3 (раствор ИСБ : масло (мас./мас.) в пробирке объемом 5 мл. Затем проводили гомогенизацию данной смеси в течение 1 мин при частоте 20 кГц и плотности мощности 1 Вт/см². Полученный образец фильтровали с помощью фильтрационной ячейки Amicon® Stirred Cell (Merk Millipore, Германия). Полученный фильтрат, представляющий собой готовый эмульсионный микрогель, помещали в стеклянный флакон и хранили в холодильнике при температуре +4 °С. В целях дальнейшей визуализации эмульсионного

микроделя, для его приготовления использовались ИСБ, конъюгированный с ФИТЦ (полученный с использованием методики, описанной в [6]), и масло, окрашенное ТРИТЦ (раствор ТРИТЦ в 70% этаноле с концентрацией 1 мг/мл был добавлен к маслу в соотношении 10% (об./об.)).

Характеризация образцов. Оптические изображения образцов были получены с помощью инвертированного микроскопа Olympus IX73 (Япония) с объективом 40×.

Оптические флуоресцентные изображения образцов были получены с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа (КЛСМ) Leica TCS SP8 X (Leica Microsystems), оснащенного импульсным лазерным источником белого света (мощность лазера 1,5 мВт), сфокусированный через объектив с числовой апертурой 20×/0.70.

Прижизненная биовизуализация эмульсионных микроделей. Экспериментальные манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с протоколом № 7, одобренным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета (от 2 февраля 2021 г.) в рамках Женевской конвенции (Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием животных, 1985 г.). Эксперимент проведен на самках мышей Balb/c (возраст 6–8 недель, масса 20–25 г). Животные были разделены на 2 группы (в зависимости от метода введения образца эмульсионных микроделей) по 3 особи в каждой: 1-я ЭГ — внутривенное введение; 2-я ЭГ — внутривенное введение.

Перед началом эксперимента животным была проведена анестезия введением смеси 50 мкл золетила (40 мг/кг, Virbac SA, Carros, Франция) и 10 мкл 2% рометара (10 мг/кг, Spofa, Чехия) внутривенно.

Для прижизненной биовизуализации *in vivo* эмульсионных микроделей, животным вводили по 100 мкл образца, суспензированного в 0,15 М растворе NaCl в концентрации 100×10^6 ед. Эмульсионные микродели, содержащие в своей оболочке Су7-ИСБ, использовались в эксперименте. Прижизненная биовизуализация эмульсионных микроделей *in vivo* после введения животным и сравнительный анализ распределения флуоресцентного сигнала в органах в зависимости от метода введения проводили с использованием системы визуализации IVIS SpectrumCT In Vivo Imaging System (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, США). Полученные результаты анализировали с помощью программы Living Image 4.7.3.

После проведения прижизненной визуализации животных выводили из эксперимента передозировкой анестезии через определенные промежутки времени (1 час и 5 часов). Была проведена флуоресцент-

ная визуализация органов животных *ex vivo*. Способность эмульсионных микрогелей удерживаться на поверхности слизистой мочевого пузыря оценивали по уровню флуоресцентного сигнала Су7 в мочевом пузыре.

Результаты и их обсуждение. На рис. 1А показаны оптические изображения полученного образца, на котором видны частицы, обладающие сферической формой. По данным оптическим изображениям был определен средний диаметр частиц, который составил 3,5 мкм. Как видно на рисунке 1Б, в структуру эмульсионных микрогелей входит масляное ядро, окрашенное гидрофобным жирорастворимым красителем ТРИТЦ (красное окрашивание), и белковая оболочка на основе конъюгата ФИТЦ-ИСБ (зеленое окрашивание). Наличие гидрофобного ядра и гидрофильной оболочки в структуре эмульсионных микрогелей позволяет осуществлять в них загрузку как водо- так и жирорастворимых лекарственных препаратов, что имеет перспективы для осуществления различных схем терапевтического подхода к лечению заболеваний мочевого пузыря.

Сравнительная оценка мукоадгезии и анализ биораспределения носителей на стенках мочевого пузыря в зависимости от способа введения (системное введение — в хвостовую вену, адресная доставка — внутрипузырная инстиляция) проводилась методом прижизненной биовизуализации флуоресцентного сигнала красителя в эмульсионных микрогелях *in vivo*. Внутривенное введение эмульсионных микрогелей приводит к их распределению по всему организму (рис. 1 В, Г). Сначала сигнал накапливается в печени и почках. Через пять часов после введения в области мочевыделительной системы появляется флуоресцентный сигнал, что соответствует естественному выведению красителя из организма. В то же время отмечено увеличение интенсивности флуоресцентного сигнала через 5 ч, что может свидетельствовать о высвобождении красителя при деградации микрогелей в организме.

При внутрипузырной инстиляции высокая интенсивность сигнала наблюдается только в области мочевого пузыря (рис. 1 В, Г). В течение пяти часов после введения наблюдалось достаточное удержание эмульсионных микрогелей в пузырях.

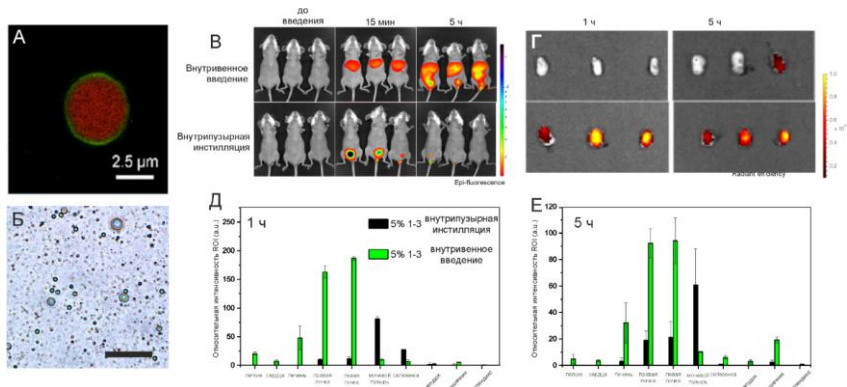


Рис. 1. А — КЛСМ-изображение частицы эмульсионного микрогеля. Масляное ядро частицы окрашено ТРИТЦ (красный цвет), белковая оболочка — конъюгатом ФИТЦ-ИСБ (зеленый цвет). Б — оптическое изображение частиц полученных эмульсионных микрогелей (масштабный отрезок составляет 50 мкм). В — Прижизненная биовизуализация окрашенных Су7 эмульсионных микрогелей после внутривенного и внутрипузырного введения мышам. Г — Биовизуализация *ex vivo* флуоресцентного красителя Су7 в микрогелях мочевого пузыря мышей после внутривенного и внутрипузырного введения. Д, Е — Биораспределение *ex vivo* флуоресцентного красителя Цианин 7 в микрогелях через 1 ч (Д) и 5 ч (Е) после внутривенного и внутрипузырного введения

На основании полученных данных была проведена полуколичественная оценка красителя, адсорбированного на уротелии *ex vivo* по уровню флуоресцентного сигнала. Через 1 час после внутривенного введения образцов (рис. 1 Д) происходит распределение флуоресцентного красителя в органах, включая легкие и печень. Максимальное количество красителя накапливается в почках, где со временем происходит деградация микрогелей и снижение уровня флуоресцентного сигнала (рис. 1 Д). Только небольшая часть введенной дозы доставляется в мочевой пузырь. Направленная доставка образца путем внутрипузырной инстилляцией позволяет увеличить количество активного вещества, доставляемого в мочевой пузырь. При внутрипузырном введении вся доза красителя попадает в интересующую область. Через 1 час после введения наблюдается высокий флуоресцентный сигнал в области мочевого пузыря (рис. 1 Д). Несмотря на процессы мочеиспускания, интенсивность флуоресцентного сигнала сохраняется на

высоком уровне через 5 часов после закапывания, при этом наблюдается низкая интенсивность флуоресцентного сигнала в почках, что может свидетельствовать о проникновении красителя в ткани мочевого пузыря и почки (рис. 1 Е).

Выводы. Разработанные эмульсионные микрогели демонстрирует стабильность своей структуры при комнатной температуре. Структура частиц эмульсионных микрогелей на основе масляного ядра и протеиновой оболочки позволяют осуществлять иммобилизацию и доставку как гидрофобных, так и гидрофильных препаратов. Показано удержание эмульсионных микрогелей в мочевом пузыре лабораторных мышей после их внутрипузырной инстилляцией до 5 ч *in vivo*. Эмульсионные микрогели проявляют мукоадгезионные свойства к уротелию мочевого пузыря *ex vivo*.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, проект № 21-75-10042.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Цистит у женщин»: утв. Минздравом РФ от 21.05.2021. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/14_2 (дата обращения: 17.09.2022).
2. Шолан Р.Ф. Нейроиммунные межклеточные взаимоотношения в мочевом пузыре при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. № 5. С. 879–886.
3. Ogenovska S. et al. Virulence Mechanisms of Common Uropathogens and Their Intracellular Localisation within Urothelial Cells // Pathogens. 2022. Т. 11. № 8. С. 926.
4. Loloi J. et al. Nanotechnology as a tool to advance research and treatment of non-oncologic urogenital diseases // Therapeutic Advances in Urology. 2022. Т. 14. С. 17562872221109023.
5. Zaccchè M.M., Srikrishna S., Cardozo L. Novel targeted bladder drug-delivery systems: a review // Research and reports in urology. 2015. Т. 7. С. 169.
6. Mayorova O.A. et al. Endovascular addressing improves the effectiveness of magnetic targeting of drug carrier. Comparison with the conventional administration method // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2020. Т. 28. С. 102–184.

Полюга Н.Л.
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
Ленинградская обл., Всеволожский район,
г.п. Кузьмолловский, Россия
polyuga.nl@doclinika.ru

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА БАКТЕРИАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ У КРЫС

Нарушение целостности кожных покровов может сопровождаться заражением разнообразной патогенной микрофлорой. Статья посвящена сравнительной оценке влияния двух антисептических препаратов на течение раневого процесса гнойной и ожоговой ран — рассмотрены их антимикробная активность и влияние на процессы ранозаживления.

Ключевые слова: доклинические испытания, крысы, фармакологическая активность, модель гнойной раны, модель ожоговой раны, *Staphylococcus aureus*.

Polyuga N.L.
RMC «HOME OF PHARMACY»
Leningrad region., Vsevolozhsk district, p. Kuzmolovsky, Russia

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF SOME TOPICAL ANTISEPTIC DRUGS IN BACTERIAL MODELS IN RATS

Violation of the integrity of the skin can be accompanied by infection with a variety of pathogenic microflora. The article is devoted to a comparative assessment of the effect of two antiseptic drugs on the course of the wound process of purulent and burn wounds — their antimicrobial activity and the effect on wound healing processes are considered.

Keywords: preclinical tests, rats, pharmacological activity, purulent wound model, burn wound model, *Staphylococcus aureus*.

Введение. *S. aureus* относится к грамположительным коккам и является причиной большого количества инфекций кожи и мягких тканей, а также ведущей причиной послеоперационных раневых инфекций [1]. Вследствие нерациональной антибиотикотерапии, бактериальный штамм способен приобретать резистентность [2]. В таких условиях становится актуальным выбор эффективного антибактериального

препарата. Для доклинической оценки эффективности лекарственных препаратов, применяемых при гнойно-воспалительных процессах, наиболее распространено моделирование гнойного очага на коже и поверхностных тканях, сопровождающееся образованием гнойного отделяемого [3–6].

Цель — сравнительная оценка эффективности широко применяемых антисептиков на моделях ожоговой и гнойной ран у крыс линии Wistar.

Материалы и методы. Были изучены фармакодинамические свойства Диоксидина[®], раствор для местного и наружного применения, 0,25 мг/мл (0,025%) (АО «Валента Фарм», Россия) из группы производных хиноксалина и Мирамистина[®], раствор для местного применения 0,01% (ООО «Инфамед К», Россия) с действующим веществом бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрат при местном применении на очаг воспаления на моделях гнойной и ожоговой ран, индуцированных *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Моделирование ожоговой раны осуществлялось путем формирования ожога при помощи электрического паяльника (рис. 1 А), после чего через 4 дня на образовавшуюся ожоговую рану наносили бактериальную взвесь. Моделирование гнойной раны осуществляли путем введения возбудителя в область дна (суб- и парафасциально) сформированной хирургически глубокой раны (рис. 1 Б).

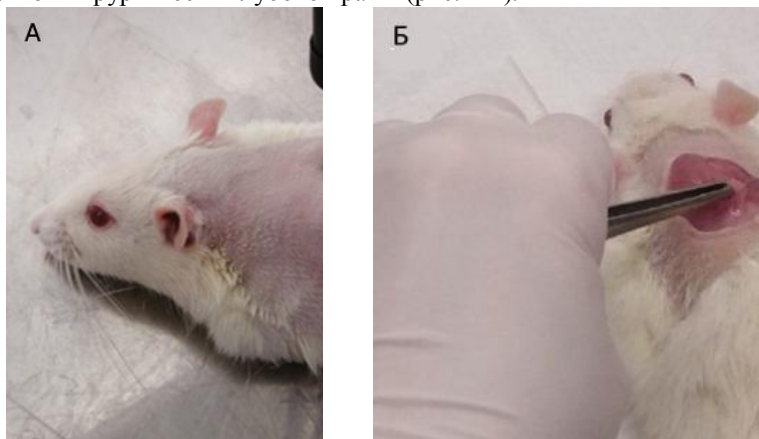


Рис. 1. Моделирование ожоговой раны (А) и гнойной раны (Б) на самцах крыс

Для каждой экспериментальной модели в дизайн исследования были включены 5 групп:

- 1 — негативный контроль;
- 2, 3, 4 — лечение Диоксидином[®] в разных суточных дозах (одно-, дву- и трехкратное нанесение в течение дня);
- 5 — лечение Мирамистином[®] (трехкратное нанесение в течение дня).

В каждой группе было по 7 самцов крыс. Лечение при моделировании ожоговой раны начинали с 5-го дня формирования модели, при моделировании гнойной раны — с 3-го дня.

Для оценки эффективности антисептиков изучали следующие критерии:

- характеристики клинического течения раневого процесса;
- планиметрические показатели ран (средняя площадь раны, процент уменьшения площади, скорость заживления);
- микробиологическое исследование (количественное определение микроорганизмов в 1 г ткани инфильтрата — участок мягких тканей дна и прилежащего края раны с захватом здоровой ткани);
- цитологическое исследование мазков-отпечатков, полученных с поверхности ран;
- гистологическая оценка раневых биоптатов.

Результаты. В настоящей статье приводятся результаты оценки эффективности препаратов по критериям «оценка клинического течения» (для модели гнойной раны) и «планиметрические показатели» — для обеих моделей (рис. 2 и 3, табл. 1).

По результатам исследования на ожоговой ране, Диоксидин[®] обладает антибактериальным действием и активизирует процессы регенерации кожи, по уровню оказываемого эффекта превосходя Мирамистин[®]. Максимальный фармакологический эффект Диоксидина[®] отмечен в максимальной дозе.

По результатам эксперимента на гнойной ране обнаружены сопоставимые положительные эффекты при местном применении Диоксидина[®] в максимально исследуемой дозе и Мирамистина[®]. При оценке патоморфологических изменений раневых биоптатов, обнаруженные положительные эффекты Диоксидина[®] в максимальной дозе были более выраженными по сравнению с эффектами Мирамистина[®].

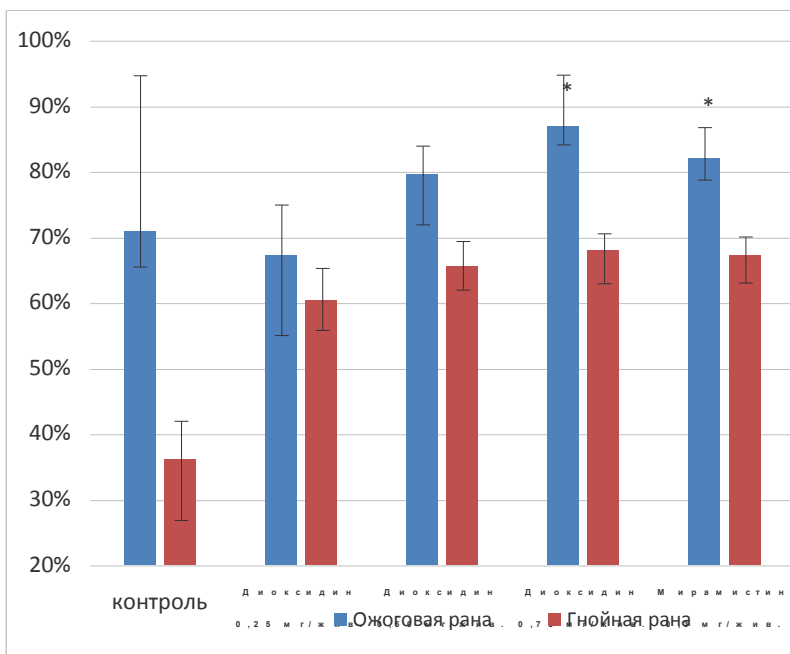


Рис. 2. Степень заживления модельных ран к 10-му дню терапии (снижение площади раны по сравнению с 1-м днем терапии), %

Примечание. * Статистически значимое отличие от контрольной группы, критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$, $n = 7$ (количество животных)

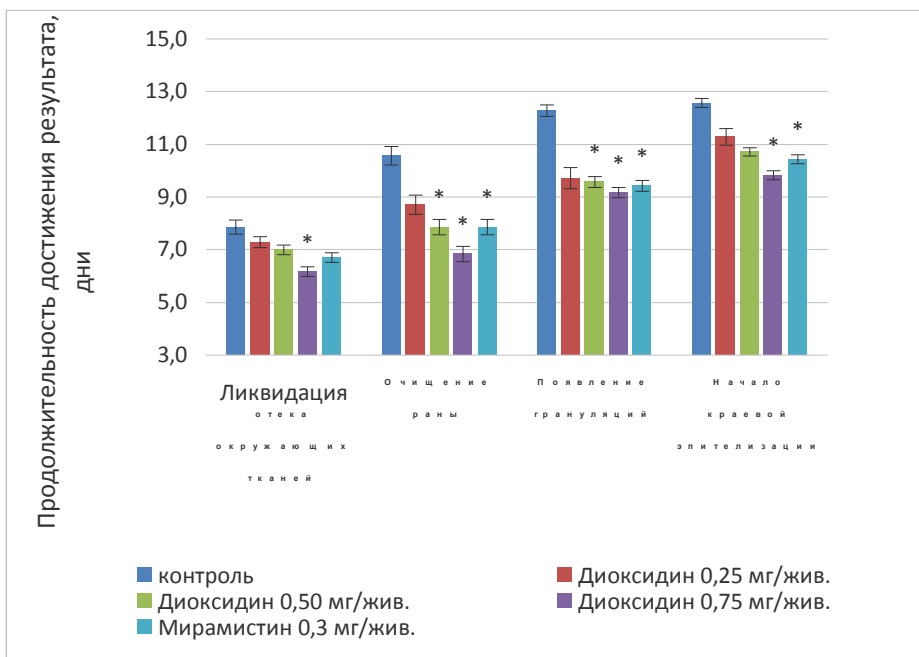


Рис. 3. Параметры клинической оценки течения раневого процесса на фоне лечения. Средняя продолжительность достижения критериев, дни.

Примечание. * Статистически значимое отличие от подгруппы негативного контроля, патология без лечения (множественные сравнения средних рангов, критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$)

Таблица 1. Результаты оценки эффективности препаратов на моделях ожоговой и гнойной ран

Вид моделирования патологии	Препарат / путь введения	Доза, мг/животное	Основные результаты
Гнойная рана, индуцированная <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC	Контрольная группа, без лечения	—	Отмечали патологические изменения, характерные для модельной патологии и соответствующие литературным данным.
	Тестируемый пре-	0,25 (одно-	Положительные эффекты в виде тенденции к ранозажив-

25923	парат Диоксидин [®] , местно	кратно)	лению (наблюдение за клиническим течением раневого процесса, планиметрические показатели).
		0,50 (дробно, 2 раза)	Достоверное улучшение ранозаживления по показателям клинического течения раневого процесса, тенденция к улучшению ранозаживления по планиметрическим показателям.
		0,75 (дробно, 3 раза)	Достоверное улучшение ранозаживления по показателям клинического течения раневого процесса, планиметрическим показателям, микробной обсемененности и патоморфологическим критериям.
	Препарат сравнения Мирамистин [®] , местно	0,30 (дробно, 3 раза)	Достоверное улучшение ранозаживления по показателям клинического течения раневого процесса, планиметрическим показателям, микробной обсемененности. Тенденция к снижению выраженности патоморфологических изменений.
Ожоговая рана, индуцированная <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Контрольная группа, без лечения	–	Зафиксированы патологические изменения, характерные для инфицированной ожоговой раны кожи крыс.
	Тестируемый препарат Диоксидин [®] , местно	0,25 (однократно)	Тенденция к улучшению ранозаживления по планиметрическим, микробиологическим, цитологическим и гистологическим показателям.
		0,50 (дробно, 2 раза)	Тенденция к улучшению ранозаживления по планиметрическим, микробиологическим и цитологическим показателям.

		0,75 (дробно, 3 раза)	Достоверное улучшение ранозаживления по планиметрическим, микробиологическим, цитологическим и гистологическим показателям
	Препарат сравнения Мирамистин [®] , местно	0,30 (дробно, 3 раза)	Достоверное улучшение ранозаживления по планиметрическим показателям. Тенденция к ранозаживлению по результатам микробиологического, цитологического и гистологического исследований

Список литературы

1. Литусов Н.В. Частная бактериология. Электронное иллюстрированное учебное издание. Екатеринбург: УГМУ. 2017. 707 с.
2. Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // Биопрепараты. 2011. № 2. С. 4–11.
3. Крюков А.И., Кунельска Н.Л. Изучение эффективности и безопасности местной антибактериальной терапии острого гнойного верхнечелюстного синусита // Медицинский совет. 2015. № 15. С.13.
4. Григорьян А.Ю. Имобилизованные формы антисептиков для лечения гнойных ран в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 4. С. 25–33.
5. Маскин С.С. Экспериментальное моделирование гнойного процесса в мягких тканях: сравнение методов инфицированной раны и подкожного // Международный журнал экспериментального образования. 2017. № 4–2. С. 165–167.
6. Сендрякова В.Н. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс // Успехи современного естествознания. 2013. № 8. С. 38–38.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА ТЕСТИРОВАНИЯ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СФИНКТРОЕ ОДДИ В УСЛОВИЯХ EX VIVO

В работе представлен поиск оптимальной буферной системы для работы сфинктера Одди (СО) в условиях ex vivo. Анализ и исследование нескольких буферных систем показал, что наибольшие значения ацетихолин-индуцированного сокращения СО были зарегистрированы в бикарбонатном буферном растворе Кребса.

Ключевые слова: сфинктер Одди, ex vivo, ацетилхолин-индуцированное сокращение, кролики.

Rosinskii A.
RMC «HOME OF PHARMACY»
LO, Vsevolozhskii district, p. Kuzmolovskii

OPTIMIZATION OF THE MODEL FOR EX VIVO TESTING OF ANTISPASMODIC EFFECTS ON THE SPHINCTER OF ODDI

The paper presents the search for an optimal buffer system for the operation of the sphincter of Oddi (SO) in ex vivo conditions. Analysis and study of several buffer systems showed that the highest values of acetylcholine-induced SO reduction were recorded in Krebs bicarbonate buffer solution.

Keywords: sphincter of Oddi, ex vivo, acetylcholine-induced contraction, rabbits.

Введение. Сфинктер Одди (СО) — это мышечная структура, окружающая слияние дистального общего желчного протока и протока поджелудочной железы (ПЖ) в ампулу Ватера. К основным функциям СО относят: регулирование потока желчи в 12-перстную кишку; предотвращение дуоденального рефлюкса; регуляцию наполнения желчного пузыря путем отведения желчи в желчный пузырь с закрытием СО. В случае обнаружения патологии данных процессов говорят о дисфункции сфинктера Одди.

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) определяется как доброкачественное, некалькулезное обструктивное расстройство [1, 2]. Распространенность ДСО составляет 1,5% в общей популяции и может достигать 72% у пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом [3]. ДСО характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (стеноз), так и функциональную природу (нарушение двигательной активности, тонуса сфинктеров билиарного протока и/или панкреатического протока). Клинически ДСО проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического сока в просвет 12-перстной кишки [4].

Изолированные препараты гладких мышц широко применяются как в фундаментальных исследованиях, так и при скрининге фармакологически активных соединений. Это связано, в частности, с тем, что в процессе филогенетического развития гладкомышечные клетки претерпели лишь минимальную дифференциацию и специализацию, вследствие чего специфическая потребность в кислороде и субстратах у них не очень велика, что значительно облегчает работу с ними. При соблюдении стандартных условий эксперимента можно с помощью относительно простых методов добиться надежного воспроизведения типичных реакций [5]. Однако для поддержания длительной работоспособности органа требуется подбор максимально физиологических условий эксперимента и, в первую очередь состава буферной системы. В экспериментах *ex vivo* на гладкомышечных препаратах ЖКТ в основном используются 2 буферных раствора: раствор Кребса и раствор Тироде в нескольких модификациях [5, 6].

Целью настоящего исследования являлся выбор и обоснование использования одного из четырех буферных растворов для оптимизации методики тестирования спазмолитиков на препарате изолированного сфинктера Одди.

Материалы и методы. Исследование было проведено на половозрелых самках Новозеландского кролика массой тела 1,3-1,5 кг. У животных под наркозом (Тиопентал натрия, МедПро Инк., Латвия) выделяли препарат СО и помещали в установку для изолированных органов («Ugo Basile», Италия), с поддержанием контролируемых условий ($t=37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7,40\text{--}7,42$, оксигенация смесью 95% O_2 и 5% CO_2). В качестве буферных растворов были выбраны: бикарбонатный буферный раствор Кребса, буферный раствор Кребса-Хенселейта, нормокальциевый и гипокальциевый растворы Тироде. Регистрацию мышечных сокращений органа осуществляли изотоническим датчиком («Ugo Basile», Италия) с уровнем нагрузки в 1 г. В качестве индуктора гладкомышечного сокращения был использован ацетилхолина хлорид

(«Sigma-Aldrich», США) в концентрации 12,3 мкМ (что соответствует 10 мкМ в пересчете на чистый ацетилхолин). Статистический анализ проводился в ПО Graph Pad Prism v. 9. Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA) и критерий множественного сравнения Тьюки.

Результаты. На первом этапе сравнительный анализ составов показал, что в буферных растворах Кребса содержание ионов Na^+ ниже, чем в составе буферов Тироде, в то время как ионов K^+ наоборот, больше. Помимо этого, оба варианта буфера Кребса имеют более высокие значения концентраций ионов кальция и фосфат-ионов, чем нормокальциевый и, тем более, гипокальциевый буферы Тироде, а также в два раза более высокие значения концентрации глюкозы (табл. 1). Бикарбонатный буферный раствор Кребса имеет наиболее оптимальное соотношение между количеством ионов Na^+ и K^+ , необходимых для работы миоцитов, не обладающих свойствами автоматизма, каким обладают кардиомиоциты.

Таблица 1. Компонентный состав буферных систем, использующихся в *ex vivo* экспериментах с гладкомышечными препаратами ЖКТ

Вещества, входящие в состав буферов	Бикарбонатный буферный раствор Кребса, мМ	Буферный раствор Кребса–Хенселейта, мМ	Нормокальциевый раствор Тироде, мМ	Гипокальциевый раствор Тироде, мМ
NaCl	118,1	118,0	136,9	136,9
KCl	4,70	4,70	2,68	2,68
CaCl ₂	2,50	2,52	1,80	0,90
MgCl ₂	–	–	1,05	1,05
MgSO ₄	1,00	1,64	–	–
NaHCO ₃	25,00	24,88	11,90	11,00
NaH ₂ PO ₄	–	–	0,42	0,42
KH ₂ PO ₄	1,00	1,18	–	–
D-глюкоза	11,10	11,10	5,55	5,55

Ионы Ca^{2+} являются необходимым условием для инициации сокращения гладкомышечного органа, в связи с чем, более высокая концентрация Ca^{2+} в составе буферных растворов Кребса могут обеспечить больший инфлюкс во время открытия канала, что даст возможность зарегистрировать более сильные сокращения даже в органах неболь-

шого размера. Фосфатные ионы и избыточное количество глюкозы способствуют усилению синтеза АТФ в миоцитах, а также фосфорилированию головок миозина, что является обязательным условием взаимодействия миозина с актином.

На втором этапе проводилось экспериментальное сравнение амплитуды ацетилхолин-индуцированного спазма СО. Выделенный препарат СО помещался в установку для изолированных органов. Проводилась 45-минутная инкубация для адаптации изолированного препарата к новым условиям в выбранных буферных растворах. После этого, индуцировали спазм СО, внесением в кювету с органом 10 мкМ ацетилхолина. После достижения максимальной амплитуды данной концентрации индуктора (выход на плато графика сокращений) проводили три отмывки до восстановления базовой линии и повторяли тест не менее 5 раз. По полученным значениям было высчитано среднее значение амплитуды ацетилхолинового спазма после 45 минут адаптации органа. Наиболее высокие показатели амплитуды сокращения изолированного СО были получены в бикарбонатном буферном растворе Кребса (табл. 2).

Таблица 2. Значения амплитуды индуцированного сокращения изолированного препарата сфинктера Одди кролика после 45 минут и 8 часов инкубаций

Показатель		Бикарбонатный буферный раствор Кребса	Буферный раствор Кребса–Хенселейга	Нормокальциевый раствор Тироде	Гипокальциевый раствор Тироде
Амплитуда ацетилхолин-индуцированного спазма, мВ	После 45 мин инкубации	245,8±7,3	188,4±6,7*	193,2±5,4*	163,4±8,5*
	После 8 ч инкубации	225,4±6,2	160,4±6,0*	150,6±6,1*	114,2±4,6*

Примечание: Данные представлены в виде $M \pm m$, $n=5$ в каждой группе. Статистический анализ проведен в ПО Graph Pad Prism v. 9

* Различия в показателях амплитуды статистически значимы, относительно показателей группы бикарбонатного буфера Кребса ($p < 0,05$; однофакторный ANOVA, критерий Тьюки).

На третьем этапе повторно оценивали сократительную способность органа после 8 ч инкубации в буферном растворе, с периодической заменой буфера на свежую порцию (1 раз в 30 мин) по такому же протоколу, как и на 2-м этапе. Согласно полученным результатам, в бикарбонатном буферном растворе Кребса сохранялись показатели активности, наиболее приближенные к исходным значениям (снижение активности <10% от исходных показателей), в то время как для других растворов наблюдалось более значительное снижение амплитуды ацетилхолин-индуцированного спазма (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало, что оптимальной буферной системой для изолированного препарата сфинктера Одди является бикарбонатный буферный раствор Кребса.

Вывод. Наибольшая амплитуда показателей ацетилхолин-индуцированного сокращения изолированного препарата сфинктера Одди кролика была зарегистрирована при использовании бикарбонатного буферного раствора Кребса как после 45 мин инкубации, так и 8 ч.

Список литературы

1. Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 48–54.
2. Elmunzer B.J., Elta G.H. Biliary tract motor function and dysfunction // *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. P. 1067–1073.
3. Полунина Т.Е. Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай // *Медицинский совет*. 2019. Т 3. С. 26–33.
4. Sphincter of Oddi Dysfunction: Introduction. Johns Hopkins Medicine. Gastroenterology and Hepatology. URL: https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/pancreas_biliary_tract/sphincter_of_odd_dysfunction.pdf (accessed date: 11.07.2022).
5. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / пер. с англ. яз. М.: Мир. 1983. 208 с.
6. Bagcivan I., Gursoy S., Yildirim M.K. et al. Investigation of relaxant effects of propofol on sheep sphincter of Oddi // *Pancreatology*. 2007. Vol. 7. No 2–3. P. 174–179.

Труханова Ю.А., Куваева Е.В., Яковлев И.П.

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
truhanova.yuliya@pharminnotech.com

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА

На основании компьютерного прогноза для новых 1-(фенил[арилимино]метил)пирролидин-2,5-дионов изучена острая токсичность in vivo на лабораторных мышах. Для наименее токсичного производного методом in vivo при сравнительном эксперименте с метамизолом натрия доказана анальгезирующая активность, превышающая препарат сравнения.

Ключевые слова: производные пирролидин-2,5-диона, острая токсичность, анальгезирующая активность, скрининг.

Trukhanova Yu.A., Kuvayeva, E.V., Yakovlev I. P.

¹St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy
St. Petersburg, Russia

STUDY OF TOXICITY AND ANALGESIC ACTIVITY OF NEW PYRROLIDINE-2,5-DIONE DERIVATIVES

Based on a computer prediction for new 1-(phenyl[arylimino]methyl)pyrrolidine-2,5-diones, acute toxicity in vivo in laboratory mice was studied. For the least toxic derivative, an analgesic activity exceeding the comparison drug was proved by the in vivo method in a comparative experiment with sodium metamizole.

Keywords: pyrrolidine-2,5-dione derivatives, acute toxicity, analgesic activity, screening.

Интерес к поиску более эффективных неопиоидных анальгезирующих средств постоянно растет. В литературе можно найти публикации о проявлении высокой анальгезирующей активности производных пирролидин-2,5-диона [1]. В связи с этим актуальным является получение новых производных данного класса, обладающих с высокой вероятностью анальгезирующей активностью.

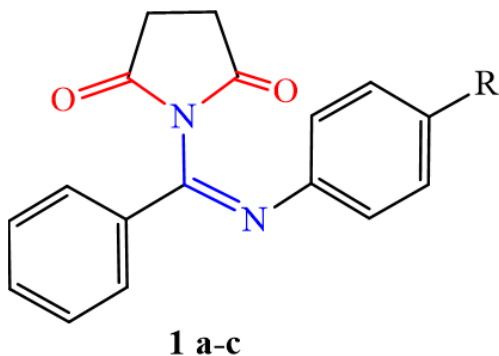
Целью работы стало изучение острой токсичности и анальгезирующей активности новых производных пирролидин-2,5-диона.

Материалы и методы. Исследуемые соединения, 1-(фенил[арилимино]метил)пирролидин-2,5-дионы, были синтезированы на кафедре органической химии нашего университета [2]. Биологические исследования проводили в центре экспериментальной фармакологии СПХФУ.

Прогнозирование биологической активности и острой токсичности синтезированных соединений осуществляли с помощью компьютерного скрининга с использованием программ PASS-online [3] и GUSAR [4]. Острую токсичность *in vivo* проводили на лабораторных мышках-самцах массой 20±2 грамм. Выживаемость животных определяли путем наблюдения за опытными образцами животных через 24 и 48 ч от момента введения синтезированного соединения. Наблюдение за животными осуществляли в течение 72 ч.

Анальгезирующая активность исследовалась на лабораторных мышках-самцах массой 20±2 грамм в дозировке 100 мг/кг испытуемого соединения. Для экспериментальной оценки анальгезирующей активности синтезированных соединений была использована модель «укуснокислые корчи».

Результаты и обсуждение. Структурная формула 1-(фенил[арилимино]метил)пирролидин-2,5-дионов **1a-c** представлена на рис. 1.



R: H (a), NO₂ (b), OMe (c)

Рис. 1. 1-(фенил[арилимино]метил)пирролидин-2,5-дионы **1a-c**

Согласно компьютерному скринингу, наибольшей вероятностью проявления анальгезирующего действия обладает 1-(фенил[фенилимино]метил) пирролидин-2,5-дион **1a**.

В результате скрининга острой токсичности методом *in silico*, было выявлено, что наименьшая токсичность прогнозируется у этого же соединения (табл. 1).

Таблица 1. Прогнозируемые и экспериментальные среднетельные дозы для соединений 1a-с

Исследуемое соединение	Прогнозируемые (мыши), мг/кг	Экспериментальные (мыши), мг/кг
1-(фенил[фенилимино]метил) пирролидин-2,5-дион 1a	1611,8	1100,0
1-([(4-нитрофенил}имино](фенил)метил) пирролидин-2,5-дион 1b	620,2	900,0
1-([(4-метоксифенил}имино] (фенил)метил)пирролидин-2,5-дион 1c	1310,2	750,0

Исходя из полученных данных изучения токсичности и предполагаемой биологической активности, для наименее токсичного соединения **1a** было проведено исследование анальгезирующей активности методом *in vivo* (табл. 2).

Таблица 2. Влияние соединения 1a на болевую чувствительность мышеч-самцов на модели химического болевого раздражения брюшины (тест «уксуснокислые корчи»), n=10

Группа	Доза	Кол-во «корчей» за 20 мин, абс.	Латентное время развития, с	УБР, %
Контроль	–	74,30±3,85	344,50±18,35	–
Метамизол натрия	168,57 мг/кг	3,40±0,77*	911,80±3,99*	95,43
Соединение 1a	100 мг/кг	5,60±2,85*#	896,6±94,88*	92,46

* Различия с группой «контроль» статистически значимы $p \leq 0,01$.

Различия с группой «метамизол натрия» статистически значимы $p \leq 0,01$.

Исследование влияния на болевую чувствительность методом *in vivo* подтвердило степень выраженности анальгезирующего действия 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-диона **1a** при болях, вызванных химическими раздражителями-альгогенами (модель перитонвисцеральной боли — тест «уксуснокислые корчи»). Согласно таблице 2, исследуемое соединение **1a** превосходит препарат сравнения (метамизол натрия) по силе анальгезирующего действия.

Заключение и выводы

– Для новых производных пирролидин-2,5-диона получен прогноз спектра биологической активности. Выявлена высокая вероятность проявления анальгезирующего действия.

– Проведены исследования острой токсичности *in silico* и *in vivo* на лабораторных мышах. Выявлено, что наименьшей токсичностью среди соединений обладает 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-дион, токсичность которого составила 1100 мг/кг.

Для 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-диона, как наименее токсичного, изучена анальгезирующая активность на лабораторных мышах. Показано, что 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-дион проявляет высокую анальгезирующую активность, которая превосходит референсный препарат (метамизол натрия).

Список литературы

1. Antunes R., Batista H., Srivastava R.M., Thomas G., Araujo C.C. New phthalimide derivatives with potent analgesic activity: II // *mBioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1998. Vol. 8. № 21. P. 3071–3076. DOI:10.1016/s0960-894x(98)00558-7.
2. Trukhanova Y.A., Kolesnik D.A., Yakovlev I.P., Spiridonova D.V., Yuskovets V.N., Kuvaeva E.V., Ksenofontova G.V., Semakova T.L. An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl(phenylamino)methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents // *Chemical Data Collections*. 2021. Vol. 35. 100770. DOI: 10.1016/j.cdc.2021.100770.
3. PASS Online. Way2Drug: [веб-ресурс]. Москва. URL: www.way2drug.com/PASSOnline (дата обращения 28.03.2022). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. Текст: электронный.
4. GUSAR V. 2011.1: система моделирования острой токсичности [для моделирования] / разработчики А. Захаров, В. Поройков. Москва. 2011. (Электронная дистрибьюция). Загл. с титул. экрана. Электронная программа: электронная.

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАН РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Синтез новых лекарственных препаратов на основе германийорганических соединений считается перспективным направлением в лечении раневой инфекции, которое требует дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

***Ключевые слова:** синтез, координационные соединения германия, гнойно-воспалительные раны.*

GERMANIUM COORDINATION COMPOUNDS IN THE COMPLEX TREATMENT OF WOUNDS OF VARIOUS ETIOLOGIES

The synthesis of new drugs based on organogermanium compounds is considered a promising direction in the treatment of wound infection, which requires further experimental and clinical studies.

***Keywords:** synthesis, germanium coordination compounds, purulent-inflammatory wounds.*

Введение. Синтез новых лекарственных препаратов на основе германийорганических соединений считается перспективным направлением в лечении раневой инфекции, которое требует дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Материалы и методы. Рентгенофазовый анализ (РФА), растровая электронная микроскопия (РЭМ), хроматографический анализ (ХА), хромато-масс спектрометрический анализ (ХМСА), атомно-силовая микроскопия (АСМ), термо-программируемая десорбция (ТПД).

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ клинической эффективности различных способов дебридмента показал свою несостоятельность при лечении гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей без применения лекарственных препаратов [1]. Основными принципами медикаментозного лечения гнойного воспаления

соединительной ткани являются этиотропная терапия, воздействующая антибиотиками на возбудителей заболевания, и патогенетическая терапия, направленная на предупреждение интоксикации, резистентности организма, а также симптоматическая терапия. Однако возрастающая резистентность микрофлоры к большинству назначаемых антимикробных препаратов, способствовало развитию исследований, направленных на борьбу с ней.

Несмотря на доказанную биологическую активность германия, его применение при лечении гнойно-воспалительных процессов до конца не изучено.

В настоящее время актуальным является поиск метода синтеза соединений, иммобилизованных германийорганическими матрицами, который позволяет целенаправленно разрабатывать новые молекулы для лечения гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей.

Следует отметить, что наночастицы металлов проявляют не только выраженную биологическую активность, но и бактериостатическое и бактерицидное действия. Имеются отдельные примеры изучения бактерицидного эффекта наночастиц железа и меди на стандартные штаммы *E. coli*, *St. aureus* [2].

В организме человека органический германий обеспечивает транспортировку кислорода в ткани как гемоглобин, таким образом предупреждает развитие гипоксии на тканевом уровне. Он также выполняет особую иммунофармакологическую роль в биологических системах. Известно также, что введенное за сутки до заражения стафилококком, сальмонеллой или патогенным для животных вирусом гриппа, германийорганическое соединение способно снизить летальность мышей, а также оказывает обезболивающий эффект. Германий активирует тканевое и клеточное дыхание, а также обладает свойствами антигипоксанта и антиоксиданта, путем снижения продуктов перекисного окисления липидов в мембранах митохондрий.

В работах [3–5] описан новый способ получения кристаллического германия. Основное внимание в работе было уделено созданию высокоселективных и механически прочных катализаторов, устойчивых к действию тетрахлорида германия и хлористого водорода. Ввиду того, что нанодисперсные металлические частицы часто являются нестабильными и склонны к агломерации при высоких температурах, катализаторы были нанесены на инертные носители.

Заключение. Соединения германия оказывают положительное влияние на все фазы раневого процесса, особенно на пролиферацию и ремоделирование. Существенным преимуществом германийсодержа-

щих соединений является не только широкий спектр применения, но и разработка водорастворимых лекарственных форм.

В работе разработан новый способ каталитического восстановления тетрахлорида германия водородом; в качестве продукта получены наночастицы германия размером от 140 до 280 нм. Данный метод позволяет снизить температуру восстановления тетрахлорида германия водородом с 973К до 473К.

Достоверность научных результатов обоснована применением современных методов анализа с высокими пределами обнаружения.

Список литературы

1. Мохова О.С. Современные методы лечения гнойных ран. Журнал анатомии и гистологии. 2013. № 2(4). С. 15–21.

2. Глущенко Н.Н., Богословская О.А, Ольховская И.П. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов // Химическая физика. 2002. Т. 21(4). С. 79–85.

3. Кадомцева А.В., Обьедков А.М., Семенов Н.М., Каверин Б.С., Гусев С.А. Получение и исследование влияния катализатора на основе зольных микросфер с покрытием из пиролитического вольфрама на процесс получения металлического германия. Журнал прикладной химии. 2016. Т. 89. Вып. 11. С. 1428–1437. [Kadomtsev A.V., Ob'edkov A.M., Semenov N.M., Kaverin B.S., Gusev S.A. Synthesis of Catalyst Based on Sol Microspheres Coated with Pyrolytic Tungsten and Study of Its Influence on Production of Metallic Germanium. Russian Journal of Applied Chemistry. 2016. Vol. 89. No. 11. P. 1795–1803. DOI: 10.1134/S1070427216110100. EID: 2-s2.0-85013641759].

4. Кадомцева А.В., Обьедков А.М. Восстановление GeCl_4 в присутствии катализатора на основе модифицированного NiCl_2 . Неорганические материалы. 2017. Т. 53. № 12. DOI: 10.7868/S0002337X17120144. [Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M. Reduction of GeCl_4 in the Presence of a Catalyst based on Modified NiCl_2 . Inorganic Materials. 2017. Vol. 53. No. 12. P. 1312–1318. DOI: 10.1134/S0020168517120056. EID: 2-s2.0-85035093292].

5. Кадомцева А.В., Обьедков А.М., Семенов Н.М., Каверин Б.С., Кремлев К.В., Гусев С.А., Юнин П.А. Сравнительный анализ катализаторов реакции получения германия при восстановлении тетрахлорида германия водородом. Неорганические материалы. 2018. Вып. 54. № 10. С. 1027–1032. DOI: 10.1134/S0002337X18100081. [Kadomtseva A.V., Ob'edkov A.M., Semenov N.M., Kaverin B.S., Kremlev K.V., Gusev S.A., Yunin P.A. A Comparative Analysis of Catalysts for the Preparation of Germanium through Hydrogen Reduction of Germanium Tetrachloride.

Inorganic Materials. 2018. Vol. 54. No. 10. P. 971–976. DOI: 10.1134/S0020168518100084].

6. Кадомцева А.В., И.В. Жданович, Пискунова, М.С. Линева А.Н., Новикова А.Н., Логинов П.А. Оценка токсичности координационных соединений германия // Токсикологический вестник. № 2(155). 2019. С. 16–21.

УДК 615.1

Хан С.О., Акимов Д.Ю., Акимова М.А.

АО «НПО «Дом фармации»

Ленинградская область, Россия

han.so@doclinika.ru

БИОПСИЯ, КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД В ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Работа посвящена изучению применимости получения биоптата на моделях негрызунов, на примере карликовых свиней в доклинической практике. Данную работу актуализирует необходимость получения промежуточных данных на модели крупных животных в рамках долгосрочных исследований. Нами было установлено, что получение биоптата на модели карликовой свиньи является целесообразным и информативным.

Ключевые слова: *биопсия, ультразвуковое исследование; карликовая свинья, доклинические исследования, токсикология, биоэтика, 3 «Rs».*

Khan S.O., Akimov D.Y., Akimova M.A.

RMC «HOME OF PHARMACY»

Leningrad region, Russia

han.so@doclinika.ru

BIOPSY AS AN ADDITIONAL METHOD IN CLINICAL PRACTICE

The work is devoted to the study of the applicability of biopsy on non-rodent models, using the example of dwarf pigs in preclinical practice. This work is actualized by the need to obtain intermediate data on large animal models in the framework of long-term studies. We have found that obtaining a biopsy on a model of a dwarf pig is expedient and informative.

Keywords: *biopsy, ultrasound examination; dwarf pig, preclinical studies, toxicology, bioethics, 3 «Rs».*

Введение. Регулирующие документы требуют проведения исследований на животных *in vivo* перед началом клинических испытаний [1, 2]. Испытания эффективности и безопасности проводятся на грызунах, а также регламентировано проведение доклинических исследований на негрызунах. Собака является основным негрызуном, используемым по умолчанию в токсикологических исследованиях, со множеством научных преимуществ, включая адекватные исходные данные и доступность. Кролик имеет много нормативных преимуществ как первый негрызун для оценки репродуктивной, а также местной токсичности. В последнее время карликовые свиньи все чаще заменяют собак и кроликов в токсикологических исследованиях из-за этических и научных преимуществ [3]. Несмотря на привлекательность карликовой свиньи в качестве модели для проведения ДКИ, существует ряд сдерживающих факторов, среди которых стоимость животных. Исходя из экономической составляющей, а также принципов 3 «Rs», необходимо искать способы сокращать количество животных в исследовании. Важно взять максимум информации от животного, при этом сохраняя достоверность эксперимента. Одним из высокоинформативных методов является проведение биопсии [4].

Ввиду вышесказанного **целью** нашего исследования явилось оценить возможность внедрения и определить информативность получения биопсии у карликовых свиней. Исходя из цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить возможность получения биоптата внутренних органов у карликовых свиней.
2. Сформировать рекомендации и ограничения для проведения биопсии в рамках проведения доклинических исследований на карликовых свиньях.
3. Установить потенциальные риски процедуры для животных и оценить скорость восстановления животных после проведения манипуляции.

Материалы и методы. План исследования был согласован биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», с присвоением номера № 3.52/19. Тест система — двенадцать карликовых свиней массой от 40 до 70 кг. Половое соотношение неравное, было использовано 4 самца и 8 самок.

В качестве наркоза была использована: комбинация препаратов «Золетил 100» (2–6 мг/кг), «Ксила» (1–2 мг/кг), препараты вводили внутримышечно.

Для визуализации внутренних органов при проведении манипуляции по получению биопсии использовался аппарат УЗИ «Mindray DP-

50». Биоптат получали с помощью игл для биопсии мягких тканей SPRING-CUT. С целью контроля состояния животных в период восстановления по завершению всех манипуляций, мы проводили клинический осмотр в течение 14 дней, в рамках которого оценивали общее состояние животных, а также выполняли клинический и биохимический анализ крови.

Результаты и их обсуждение. Во время манипуляции по получению биоптата, требуется погружение животного в наркоз, а также ультразвуковая визуализация органов. При проведении данного исследования мы апробировали получение мягких тканей печени, селезенки, легких, предстательной железы.

Результативность отбора биоматериала. При получении биоптата *печени* от 12 животных, результативными оказались 5 проб у свиней массой до 45 кг. Данные образцы были получены в достаточном количестве. Гистосрезы были достаточно информативны для проведения гистологического анализа. В остальных случаях у животных массой свыше 45 кг мы получили соединительную или мышечную ткань, а в 1 случае ткани селезенки.

Биопсия тканей *легкого* была проведена результативнее. При гистологическом исследовании биоптатов легких, было установлено, что из 12 проб в одной пробе образец мышечной ткани, а один раз получить материал не удалось, в остальных случаях была получена ткань легких. В данном случае масса животного не являлась критичной для получения биоптата.

Эффективнее всего удалось получить образцы *селезенки*, в 11 из 12 случаях, мы получили материал подходящего для исследования качества. Гистологически селезенка была представлена, как белой, так и красной пульпой. В одном случае из 12, вместо биоптата селезенки, была отобрана соединительная и мышечная ткани.

Получение биоматериала *предстательной железы* проводилось на, имеющихся самцах и было результативным во всех случаях.

Рекомендации и ограничения для проведения биопсии. Таким образом получение биоптата печени рациональнее всего для карликовых свиней с весом до 45 кг, так как удалось получить образцы надлежащего качества. А для проведения биопсии остальных органов вес животных не является важным фактором. Но более успешным является отбор проб у животных меньшей массы, потому что получение биоптата может быть затруднено из за большой жировой прослойки, и плохой визуализацией на УЗИ.

Восстановление в постоперационный период. На протяжении всего эксперимента, состояние животных было оценено как хорошее.

Место введения иглы, обрабатывалось в течении трех дней, осложнений не зафиксировано. По клиническому и биохимическому анализу крови изменений не выявлено. Данная процедура является малотравматичной и не несет осложнений.

Выводы. Карликовые свиньи являются значимой моделью для проведения доклинических исследований. Наиболее перспективно данную тест систему использовать при длительных экспериментах, а, следовательно, требуется получение промежуточных данных. Извлечение биоптата позволяет получить образцы надлежащего качества для проведения анализа и оценки промежуточных точек исследования без эвтаназии животных.

В ходе нашего исследования было установлено:

1. Данный метод можно использовать в доклинических исследованиях как промежуточную точку при проведении длительных исследований без эвтаназии животных.

2. Рекомендуем включать в исследования карликовых свиней массой до 45 кг. Ограничениями, для проведения могут служить индивидуальные противопоказания, плохая визуализация органов при проведении УЗИ.

3. Отсутствие изменений в состоянии животных при клиническом наблюдении, и анализах крови свидетельствует о полной реабилитации животных уже на вторые сутки.

Внедрение методов получения биопсии позволит следовать принципам 3R в условиях современной практики и проведении длительных исследований на крупных животных.

Список литературы

1. Son Y.W. et al. Advances in selecting appropriate non-rodent species for regulatory toxicology research: Policy, ethical, and experimental considerations // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2020. Vol. 116. P. 104–757.

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» Дата обращения 15.06.2022 <https://docs.cntd.ru/document/456026097>.

3. Report from the commission to the european parliament and the council 2019 report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015–2017. Brussels. 2020. Vol. 16. P. 21.

4. Seo J.W. et al. Real-time monitoring of drug pharmacokinetics within tumor tissue in live animals // *Science advances*. 2022. Vol. 8. № 1. P. eabk2901.

ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

УДК 316. 482 + 316.483

*Антонова Ж.В., Павлова Р.Н., Крылова Л.С.,
Соколова М.Н., Соколова Е.А., Степанова Н.П.
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
Zhanna.Antonova@szgmu.ru, RNP.apr2020@yandex.ru,
lorywing@yandex.ru,
margsm@yandex.ru, easokolovaapr@yandex.ru,
Natalya.Stepanova@szgmu.ru*

АНАЛИЗ ПРИЧИН КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ ПО ДАНЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

В статье рассматриваются возможные причины конфликтных ситуаций между преподавателем и студентом, влияние исхода конфликтов на дальнейшую совместную деятельность и межличностные отношения по данным анкетирования студентов младших курсов.

Ключевые слова: конфликт, конфликтная ситуация, причины конфликтов, исход конфликта.

*Antonova Zh.V., Pavlova R.N., Krylova L.S.,
Sokolova M.N., Sokolova E.A, Stepanova N.P.
North-Western State Medical University after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia*

ANALYSIS OF THE CAUSES OF CONFLICT SITUATIONS ACCORDING TO THE QUESTIONNAIRE OF JUNIOR MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

The possible causes of conflict situations between a student and a teacher, the impact of the outcome of conflicts on further joint activities and interpersonal relationships are considered according to the survey of students.

Keywords: *conflict, conflict situation, causes of conflicts, outcome of the conflict.*

Большинство педагогов относятся негативно к конфликтным ситуациям /конфликтам и стремятся их избегать. Но педагогический процесс невозможен без различного рода конфликтов. В ряде случаев конфликт между преподавателем и студентом — это не только форма социального взаимодействия, но и условие для разрешения назревших в процессе обучения проблем и противоречий, поэтому важно изменить отношение к конфликту только как к отрицательному явлению [1, 2]. Конфликт «преподаватель–студент» является частным случаем межличностного конфликта с присущими ему характерными свойствами [2]. Главная задача педагогов состоит в том, чтобы прогнозировать возможность возникновения конфликтных ситуаций и конфликтов, а также предотвращать их. Необходимо определять реальные причины конфликтов и находить оптимальные пути их разрешения, потому что своевременно неразрешенный конфликт может вызвать серьезные осложнения в педагогическом процессе и ухудшить психологический климат в учебной среде [1]. Конфликтная ситуация — это скрытое или открытое противодействие (противоречие) двух или нескольких участников, каждый из которых имеет свои цели, мотивы, средства или способы решения проблемы. Конфликт — это конфликтная ситуация с накопившимися противоречиями, осложненная инцидентом (конкретными действиями участников конфликтной ситуации). Инцидент провоцирует резкое обострение противоречий. Для разрешения конфликта необходимо устранить конфликтную ситуацию и исчерпать инцидент. Исходя из научных прогнозов, конфликтность в обществе XXI века будет постоянно возрастать [3]. На сегодняшний день в психолого-педагогической литературе интенсивно обсуждается конфликтологическая тематика, как наиболее востребованная и дискуссионная среди практикующих педагогов в связи с проблемой возрастания конфликтности и агрессивности образовательной среды [4]. Актуальной задачей в современной ситуации становится ограничение проявления конфликтности в сфере образования приемлемыми способами и средствами, своевременное предотвращение возможного недопонимания и недовольства в студенческой среде [3].

Задачей нашего первичного исследования являлось изучение причин и последствий конфликтных ситуаций/конфликтов между преподавателем и студентом младших курсов с целью улучшения организации учебной деятельности, усиления мотивированности студентов к обучению и поддержания благоприятного психологического климата в сту-

денческой учебной среде. Кроме того, анализ конфликтных ситуаций помогает преподавателям предотвращать конфликты и управлять ими, направлять возникшие противоречия в конструктивное русло. Методика проведения нашего эмпирического исследования базировалась на опросе студентов в виде анкетирования. Такой метод сбора информации обладает большой степенью объективности, малыми временными затратами, удобством обработки данных, поэтому — важнейший этап в исследовании — это составление анкеты. Направленность опроса, виды вопросов (открытые, закрытые, полузакрытые, прямые, косвенные, дихотомические, поливариантные, контрольные) и структура анкеты соответствовала требованиям, принятым в научном сообществе [2, 5, 6]. Форма проведения анкетирования — письменная, форма коммуникаций — очная, вид анкетирования — раздаточный [5], по характеру процедуры — групповое тестирование, что значительно сократило время опроса. Всем участникам анкетирования была гарантирована анонимность и выражена благодарность за участие в опросе. В первом исследовании приняли участие студенты медико-профилактического, лечебного, стоматологического факультетов СЗГМУ им. И.И. Мечникова, окончившие первый курс обучения. Такая группа респондентов была выбрана в связи с тем, что младшекурсники проходят еще процесс адаптации в вузе и относятся к наиболее чувствительной к внешним проявлениям обучающей среды части студентов. Количество респондентов составило 103 человека обоих полов: 76 девушек и 27 молодых людей. Из них в возрасте 18–19 лет — 85 человек, 20–21 лет — 11 человек, 22–24 лет — 7 человек. В исследовании причин конфликтов «преподаватель — студент» по мнению младшекурсников мы не учитывали гендерные различия, в отличие от других авторов, т.к. численность девушек изначально была в 4 больше, чем молодых людей, что связано с особенностями состава студенческих групп. Наличие имевшихся за первый год обучения конфликтов или конфликтных ситуаций с преподавателями университета отметили 14 человек, а отсутствие конфликтов — 89 человек, что составило 14% и 86% соответственно от общего числа респондентов. Был проведен анализ причин конфликтов и конфликтных ситуаций на основе полученных анкетных данных.

Конфликты между преподавателем и студентом, имеющие в основе определенные причины, в педагогике условно разделяются на четыре группы [2, 6]:

1. Конфликты дисциплины — нарушение студентами или преподавателями правил проведения учебного процесса. [2, 6]. Опрошенные студенты отмечали, что причинами конфликта являлись частые про-

пуски занятий студентом и дисциплинарные нарушения со стороны студента; нарушение субординации в отношениях преподаватель / студент; неверный учет преподавателем присутствующих на занятии студентов.

2. Конфликты в сфере дидактического взаимодействия — в основном недовольство студентов выставленными оценками. [2, 6]. Среди опрошенных студентов были те, кто отмечали необъективное оценивание их знаний преподавателем.

3. Конфликты в методике обучения [2, 6]. По мнению опрошенных студентов, одна из причины конфликта заключалась в недовольстве непонятым изложением материала. Кроме того, среди причин перечислялись: отказ преподавателя от просьбы помочь выполнить задание; отказ преподавателя отвечать на вопрос студента по теме занятия и объяснять материал; отстраненность преподавателя от процесса обучения и его некомпетентность.

4. Конфликты в процессе взаимодействия преподавателей со студентами — особенности личности или поведения, приводящие к столкновению (неспособность к эмпатии, завышенный уровень притязаний, столкновение значимых материальных и духовных интересов преподавателей и студентов и т.п.) [2, 6]. Младшекурсники из числа респондентов причинами такого рода конфликтов считали: нежелание выслушать студента, контактировать со студентом; высокомерное поведение преподавателя и личная неприязнь к студенту; грубость и повышенная эмоциональность с обеих сторон; недопонимание; замечания студенту, высказанные в грубой форме; нежелание войти в положение студента в экстренных ситуациях; нарушение преподавателем личностных границ студента. Нарушение личностных границ студента может быть не из злого умысла преподавателя, а из-за неправильной оценки своей социальной роли. Зачастую преподаватель считает себя «родителем» для студента, а студент в то же время считает себя «взрослым» (путаница в своих социальных ролях) [7]. Как видно из данных исследования, а также анализа педагогической литературы, наиболее частые причины конфликтов — это проблемы, связанные с культурой общения, нетактичным поведением участников педагогического процесса, неправильным, с точки зрения студента, эмоциональным поведением преподавателя [1, 6] или неправильным профессиональным поведением преподавателя [6]. В отношениях со студентами педагог должен увидеть не только студента, обучающегося, но и человека со всеми его особенностями, а возможно и проблемами, проявить понимание и предложить мудрое педагогическое решение, особенно в экстренной ситуации. В качестве основных рекомендаций преподава-

телям по предупреждению возникновения педагогических конфликтов, относящихся к любой группе, можно выделить следующие [3]: стараться быть объективным в оценке знаний студентов; не оскорблять человеческое достоинство студента; избегать публичной критики студента; анализировать собственное поведение; при необходимости проявлять сочувствие к студенту.

Анкетирование показало: с утверждением, что некоторые особенности поведения студентов способствуют развитию конфликтных ситуаций согласны — 100 человек, не согласны — 3 из общего количества опрошенных. Студенты выявили наиболее характерные факторы в поведении студентов, вызывающие конфликт с преподавателем и его ответные воспитательные меры (табл. 1). Это, прежде всего, грубые нарушения дисциплины; списывание и обман преподавателя, плохая подготовка к занятиям.

Таблица 1. Поведение студента как причина (фактор) развития конфликтной ситуации или конфликта по результатам опроса студентов университета

Фактор	Количество студентов, выбравших данный фактор	% от общего количества респондентов
Частые опоздания на занятия	26	25
Пропуски занятий без уважительной причины	20	19
Непонимание материала учебной дисциплины	9	8
Плохая подготовка к занятиям	49	48
Списывание, обман преподавателя	48	47
Грубые нарушения дисциплины на занятии	65	64

Примечание: общее количество респондентов — 103, каждый студент мог выбрать несколько пунктов.

Также были проанализированы качества личности студента, которые провоцируют развитие конфликтной ситуации с преподавателем (табл. 2). К наиболее неприемлемым проявлениям относятся грубость и агрессивность в общении, а также высокомерное и пренебрежительное отношение с окружающими.

Таблица 2. Качества личности студента, способствующие развитию конфликтной ситуации или конфликта по результатам опроса студентов университета

Качества личности	Количество студентов, выбравших данные качества	% от общего количества респондентов
Грубость, агрессивность в общении	87	84
Лень и невнимательность на занятии	29	28
Бездеятельность и безынициативность	16	15
Высокомерное и пренебрежительное отношение к окружающим	59	57

Примечание: общее количество респондентов — 103, каждый студент мог выбрать несколько пунктов

Анализ анкетирования позволил также выявить самые недопустимые факторы поведения и качества личности преподавателя, которые особенно болезненно откликаются в студенческой среде — это занижение оценки (нарушение дидактического взаимодействия), бестактное, неуважительное отношение к студенту (табл. 3); излишняя раздражительность, нетерпимость к чужому мнению и высокомерное поведение (табл. 4).

Часто к числу абсолютно неразрешимых конфликтов относятся именно те, которые связаны с типом межличностных отношений: неприязню, оскорблением и унижением студентов [3]. Такие конфликты возникают из-за личностных качеств преподавателей, которые не соответствуют идеалу педагога-наставника. Что касается результативности учебной деятельности, то конфликты из-за необъективности оценки знаний находятся в числе наиболее трудноразрешимых [3]. При этом важно помнить, что у студента может быть завышенная самооценка, не совпадающая с оценкой его знаний преподавателем.

Таблица 3. Поведение преподавателя, как причина (фактор) развития конфликтной ситуации или конфликта по результатам опроса студентов университета

Фактор	Количество студентов, выбравших данный фактор	% от общего количества респондентов
Выставляет заниженную оценку за ответ/работу	38	37
Проявляет бестактность, неуважение к студенту	81	79
Непонятно излагает материал, читает по конспектам, электронным носителям	16	15
Завышает требования, особенно на зачете / экзамене	31	30

Примечание: общее количество респондентов — 103, каждый студент мог выбрать несколько пунктов.

Таблица 4. Качества личности преподавателя, способствующие развитию конфликтной ситуации или конфликта по результатам опроса студентов университета

Качества личности	Количество студентов, выбравших данные качества	% от общего количества респондентов
Неспособность к сопереживанию, равнодушие	43	42
Излишняя эмоциональность, раздражительность	53	52
Проявление нетерпимости к чужому мнению	49	48
Высокомерие в общении	59	58

Примечание: общее количество респондентов — 103, каждый студент мог выбрать несколько пунктов

На вопрос о том, как влияют последствия конфликтов на дальнейшую совместную деятельность преподавателя и студента, 80 человек из 103 опрошенных (78%) ответили, что «конфликт приносит вред», а 23 человека (22%) ответили, что «конфликт в равной мере приносит и пользу, и вред». Но никто из студентов не считал, что конфликт может принести какую-либо пользу.

Анализ исходов конфликтных ситуаций / конфликтов, в которых студенты были участниками или наблюдателями, по данным опроса 84 человек, показал, что у 42% опрошенных разрешение конфликта было справедливым, а у 58% — несправедливым.

Ответы студентов на вопрос о влиянии исхода конфликтов, в которых они были участниками или наблюдателями, на изменения межличностных отношений преподавателя и студента показывают, что 45% респондентов из числа опрошенных (102 человека) считают конфликт причиной ухудшения отношений, 55% — затрудняются ответить, 1% отметил улучшение отношений.

На вопрос о том, какова степень конфликтности между преподавателем и студентом в университете в целом 49% студентов из числа опрошенных (101 человек) ответили, что «степень конфликтности низкая»; 11% ответили, что «степень конфликтности высокая», а 40% затруднились ответить. Большой процент студентов, затрудняющихся ответить, связано, по всей видимости, с небольшим временным интервалом обучения в ВУЗе и недостаточным опытом опрошенных студентов. Педагогические конфликты по типу «преподаватель-студент» могут быть сложными и многокомпонентными, поэтому необходимо понимать, что главную роль в их предупреждении и разрешении играет преподаватель. Желательно предупреждать и снижать напряженность в конфликте [8], не расширять зону конфликта, вовлекая в нее новых субъектов. Для этого преподаватель должен знать, какие противоречия лежат в основе конфликта, а потом уже находить механизмы справедливого их разрешения в различных ситуациях.

Список литературы

1. Веремеева И.Ф. Причины возникновения конфликтов в системе высшего образования // Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения. 2013. № 33-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-voznikoveniya-konfliktov-v-sisteme-vysshego-obrazovaniya> (дата обращения: 19.09.2022).
2. Куприянов Р.В. Межличностные конфликты в диаде преподаватель-студент. Казань. 2011. 196 с.

3. Родина С.В. Психолого-социологические аспекты конфликтных ситуаций между студентами и преподавателями // Инновационная наука. 2015. № 11-3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologo-sotsiologicheskie-aspekty-konfliktnyh-situatsiy-mezhdu-studentami-i-prepodavatatelyami> (дата обращения: 19.09.2022).

4. Гребенкин Е.В., Гребенкина А.А. Конструктивное решение конфликтов в педагогическом процессе как профилактика асоциального поведения личности // Вестник Сибирского юридического института МВД России. 2015. № 2(19). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/konstruktivnoe-reshenie-konfliktov-v-pedagogicheskom-protssesse-kak-profilaktika-asotsialnogo-povedeniya-lichnosti> (дата обращения: 19.09.2022).

5. Кулакова Т.В. Педагогический конфликт в высшей школе как объект изучения // Актуальные проблемы современности: наука и общество. 2018. № 1(18). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pedagogicheskiy-konflikt-v-vysshey-shkole-kak-obekt-izucheniya> (дата обращения: 19.09.2022).

6. Бреслав Г.Э., Корнеску Е.Г., Сидорьяк В.И. Конфликты между преподавателями и студентами // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2015. Т. 33. С. 16–20. URL: <http://e-koncept.ru/2015/95388.htm>.

7. Огнетова И.Ю. К проблеме педагогического конфликта в высшей профессиональной школе. Текст : непосредственный // Теория и практика образования в современном мире: материалы I Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, февраль 2012 г.). Т. 2. Санкт-Петербург: Реноме, 2012. С. 345–347. — URL: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/21/1734/> (дата обращения: 22.08.2022).

8. Журавлев В.И. Основы педагогической конфликтологии. М.: Российское педагогическое агентство. 2011. С. 184.

Бейшебаева Ч.Р.

*Санкт-Петербургский ГБСРПОУ техникум для инвалидов —
Профессионально-реабилитационный центр»;
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
chinar17@yandex.ru*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНИКИ «ПОРТФОЛИО» В ХОДЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»

Рассматривается возможность использования «биохимического» портфолио обучающимися всех трех курсов на отделении «Лабораторная диагностика» для оптимизации преподавания раздела «Практика лабораторных биохимических исследований».

Ключевые слова: *портфолио, биохимические методы исследования, лабораторная работа, оптимизация учебного процесса.*

Beishebaeva Ch.R.

*St. Petersburg State Vocational School
for the Disabled — «Vocational rehabilitation Center»;
Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg, Russia*

THE USE OF THE «PORTFOLIO» TECHNIQUE IN THE COURSE OF TEACHING THE DISCIPLINE «THEORY AND PRACTICE OF LABORATORY BIOCHEMICAL RESEARCH»

The possibility of using the «biochemical» portfolio by students of all three courses at the Laboratory Diagnostics department to optimize the teaching of the section «Practice of laboratory biochemical research» is being considered.

Keywords: *portfolio, biochemical research methods, laboratory work, optimization of the educational process.*

В последние годы все активнее используется технология «портфолио» во многих сферах жизнедеятельности человека. Актуальность этой технологии только возрастает. «Портфолио» можно рассматривать как биографию своей учебы, как индивидуальную папку работы. Одни используют его в качестве организатора, систематизатора своей деятельности, другие — как технологию сбора и анализа информации

о процессе обучения и результатах учебной деятельности. Основной смысл заключается в том, чтобы дать возможность каждому показать все, на что он способен. Главное — это рефлексивный компонент. Конечной целью этой технологии является самосовершенствование.

На сегодняшний день предлагаются различные классификации. «Портфолио» могут быть разделены на основании целей его использования, по характеру и содержанию материала, по видам результатов. В образовательных учреждениях сейчас создаются и используются «портфолио» развития, «портфолио» достижений, тематические, научной деятельности, и многие другие [1, 6]. По характеру и содержанию материала «портфолио» может быть рабочим, показательным, оценочным. По видам результатов предлагается «портфолио» документов, всевозможных работ в любых сферах человеческой деятельности, отзывов [2].

Профессионально-реабилитационный центр осуществляет в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом [3, 4, 5] обучение инвалидов специальности «Лабораторная диагностика» с 1996 года.

В течение последних лет активно используется технология «портфолио» для успешного изучения такой дисциплины как биохимия при подготовке специалистов «Медицинский лабораторный техник». Биохимия является одной из фундаментальных наук в медицине и одним из основных предметов, изучаемых нашими студентами. В течение двух с половиной лет обучающиеся центра шаг за шагом усваивают эту сложную дисциплину. Освоив вначале строение, свойства, биологическую роль веществ, входящих в состав клетки, их обмен, регуляцию, они приступают к изучению методов определения этих веществ в различных биологических жидкостях. Затем эти методики скрупулезно осваиваются на занятиях. Выпускники работают в лабораториях лечебно-профилактических учреждений, стационаров, поликлиник, медицинских научно-исследовательских институтов.

На современном этапе развития лабораторной диагностики предлагается большой спектр биохимических методов исследования. С каждым годом их количество только возрастает, модернизируется. Как удержать этот поток информации, быть всегда в курсе новых технологий, не отстать от мировой практики? Этот вопрос и подтолкнул нас к использованию в своей работе со студентами методики «портфолио». Что же дает использование такой технологии как учебное «портфолио» в обучении? Прежде всего — это рефлексия. А это видение и оценка себя со стороны, отражение своей деятельности, осознанное отношение к своей будущей работе лаборанта. Рефлексия как процесс

развития способности мыслить, анализировать, размышлять. Эти способности в первую очередь будут необходимы в их будущей профессиональной деятельности, так как медицинский лабораторный техник обязан, получив результаты биохимического исследования, правильно их интерпретировать, найти и проанализировать отклонения от нормы, а возможно и повторно сделать сомнительную пробу. Во-вторых, это смещение акцентов с оценки своей деятельности на ее самооценку.

Технология «портфолио» выполняет следующие функции. Первая — статистическая (накопительная). Это фиксация изменений и роста уровня знаний у обучающихся за определенный период. Так как процесс обучения длится не один год, то это позволяет увидеть действительную картину успехов у обучающихся. Вторая — целеполагающая. Это поддержание учебной цели обучающихся. Третья — содержательная. Это — раскрытие всего спектра выполняемых работ обучающимися. Четвертая — развивающая. Это происходит при непрерывности обучения, что приемлемо в нашем учреждении. Пятая — мотивационная. Это понимание значимости результатов своей деятельности по мере изучения биохимии и смежных дисциплин.

Признаками рефлексивной деятельности при использовании методики «портфолио» являются осознанная непрерывная систематизация собираемого материала и введение рубрик. Мы рассматриваем биохимическое «портфолио» лаборанта как помощь студенту в освоении его профессии. Предлагаемые рубрики: «Неразрешенные вопросы», «Устройство биохимической лаборатории», «Калибровочный график», «Биохимические наборы отечественных и зарубежных фирм», «Методики определения ферментов», «Методики определения белков», «Методики определения глюкозы» и другие. Они, конечно, могут варьировать в той или иной степени на усмотрение учащихся, но корректируются и направляются преподавателем в течение всего времени обучения.

Запускается эта работа на первом курсе. Преподаватель подробно объясняет ее роль и значение для обучающихся, излагает основную цель биохимического «портфолио», из каких компонентов он будет состоять, акцентирует внимание на специфических моментах по его ведению. На каждом практическом занятии, на котором происходит освоение методики определения того или иного вещества (показателя), используется специальная методика, предлагаемая разными фирмами. Каждая биохимическая методика состоит из характерных разделов, таких как принцип метода, исследуемый материал, состав набора, условия хранения, подготовка реагентов к процедуре анализа и их стабильность, построение калибровочного графика (если таковое требует-

ся), ход определения, соответствующие математические вычисления (расчет концентраций), и сопоставление их с референтными (нормальными) величинами исследуемого показателя, контроль качества, примечания, меры предосторожности. Из вышперечисленного следует, что для успешного освоения методики требуется не только усвоить ее в целом, но и остановиться на особенностях и нюансах выполняемой работы. Например, некоторые реагенты готовятся только перед использованием, то есть «Ех tempore», в некоторых случаях объем проб следует увеличивать в связи с объемом используемых кювет и другое. На все эти детали обращается особое внимание, так как все это может отразиться на конечных результатах и интерпретации данных и может привести к неверному диагнозу и лечению, поэтому все эти особенности записываются и вставляются в «портфолио» по каждой методике. К концу третьего года обучения у студентов накапливается необходимое количество методик со всеми дополнениями, объяснениями и пометками. Биохимическое «портфолио» активно может быть использовано при прохождении производственной практики, где они могут сравнить изученные методики с теми, которые применяются в конкретной лаборатории и дополнить что-то новое в «портфолио», внести изменения. Считается, что этот вид деятельности, такой способ обучения помогает учащимся и при сдаче практической части государственного экзамена по биохимии. Успешные знания — это залог их будущей работы лаборанта, такой востребованной и современной.

Список литературы

1. Выхристенко Л.Р., Судибор Н.О. Практикоориентированное обучение студентов на кафедре врачебной общей практики // Вестник Витебского государственного медицинского университета. Витебск. 2020. Т. 19. № 1. С. 94–103.
2. Глотова М.Ю., Самохвалова Е.А. Мобильные технологии в образовании // Наука, образование, культура. 2022. № 1. С. 138–149.
3. Приказ Министерства образования и науки РФ от 14 июня 2013 г. № 464 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам СПО».
4. Межведомственный комплексный план мероприятий по обеспечению доступности профильного образования для инвалидов и ЛОВЗ на 2016–2018 годы, утвержденный заместителем председателя Правительства РФ от 23.05.2016 г. № 3467 п-п8.
5. Приказ Министерства Просвещения РФ «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта среднего про-

фессионального образования по специальности 31.02.03. «Лабораторная диагностика» от 04.07.2022 г. № 525.

6. Швецова А.Н. Технология портфолио студента // Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания: сборник. Новосибирск: Изд-во Новосибирского государственного педагогического университета, 2011. С. 110–113.

УДК 378.147

Витязева О. В., Наумова Л. А.

*ФГБУО ВО «Государственный университет морского и речного флота имени адмирала С.О. Макарова»,
Санкт-Петербург, Россия
kaf_chemistry@gumrf.ru*

ИННОВАЦИИ В СОДЕРЖАНИИ КУРСА ХИМИИ В СООТВЕТСТВИИ С ФГОС НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Модернизация образования в соответствии с ФГОС нового поколения предусматривает значительные изменения в содержании учебных дисциплин. Компетентностный подход в обучении подразумевает готовность выпускников вузов к дальнейшей профессиональной деятельности, а также организационно-управленческой и научно-исследовательской работе.

Ключевые слова: *инновации образования, дистанционное обучение, современные образовательные технологии, технология реверсивного обучения, смешанное обучение.*

Vitjazeva O.V., Naumova L.A.

*Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping,
St. Petersburg, Russia*

INNOVATIONS IN THE CONTENT OF THE CHEMISTRY COURSE IN ACCORDANCE WITH THE NEW GENERATION OF THE FEDERAL STATE BUDGET

Modernization of education in accordance with the new generation of the Federal State Educational Standard provides for significant changes in the content of academic disciplines. The competence-based approach in training implies the readiness of university graduates for further professional activity, as well as organizational, managerial and research work.

Keywords: *educational innovations, distance learning, modern educational technologies, reverse learning technology, mixed learning.*

Внедрение в систему высшего образования новых Федеральных государственных образовательных стандартов «ФГОС 3++» предусматривает существенные изменения структуры и содержания учебных дисциплин. Профессиональная подготовка будущих специалистов должна быть основана на формировании универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций. В любом техническом вузе уже на начальном этапе обучения необходимо освоение студентами не только общеобразовательных знаний, умений и навыков по предметам естественно-математического цикла, но и элементов, связанных с будущей профессиональной деятельностью. Кроме того, компетентностный подход подразумевает готовность обучающихся к дальнейшей организационно-управленческой и научно-исследовательской работе.

В ФГБОУ ВО «Государственный университет имени адмирала С.О. Макарова» дисциплина «Химия» относится к базовой части учебного плана и изучается на I курсе обучения. Содержание учебного материала по химии в соответствии с ФГОС нового поколения имеет свои особенности. Приобретение студентами химических знаний имеет целью владение навыками применения методов и средств химии в области профессиональной деятельности, а освоение умений проводить элементарные химические исследования — владение навыками обработки экспериментальных данных, интерпретации и профессионального представления полученных результатов.

По направлению подготовки 26.05.06 «Эксплуатация судовых энергетических установок» перечень планируемых результатов обучения химии, соотнесенных с установленными в основной профессиональной образовательной программе индикаторами достижения компетенций, приведен в табл. 1.

В содержание курса химии в соответствии с общепрофессиональными компетенциями включен материал с различными примерами отражения химических явлений и закономерностей в будущей профессиональной деятельности инженера.

Так, в инвариантной части рабочей программы основы кинетики и термодинамики иллюстрируются, в том числе, и на процессах, происходящих в природных водоемах и при химической подготовке котловой воды, химия растворов и дисперсных систем содержит материал о нефтяных дисперсных системах, химическом составе пресной и забортной морской воды, роли гидролиза при водоподготовке на судах, химическая коррозия изучается при контакте металлов с морской водой и морской атмосферой и т. д. [4].

Таблица 1. Планируемые результаты обучения химии

Код и наименование компетенции	Код и наименование индикатора достижения компетенции	Планируемые результаты обучения по дисциплине
ОПК-2. Способен применять естественнонаучные и общетехнические знания, аналитические методы в профессиональной деятельности	Индикатор 1 (ОПК-2.1.) Знает основные понятия, законы и методы естественнонаучных дисциплин, связанные с профессиональной деятельностью	Знать фундаментальные понятия, законы и методы химии; классификацию и основные свойства химических элементов и их соединений, особенности химических процессов, связанных с профессиональной деятельностью
	Индикатор 2 (ОПК-2.2.) Умеет применять основные понятия, законы и методы естественнонаучных дисциплин, связанные с профессиональной деятельностью	Уметь применять основные понятия, законы и методы химии для постановки и решения задач, связанных с профессиональной деятельностью
	Индикатор 3 (ОПК-2.3.) Владет навыками применения основных понятий, законов и методов естественнонаучных дисциплин, связанных с профессиональной деятельностью	Владеть навыками элементарных химических исследований, связанных с профессиональной деятельностью
ОПК-3. Способен проводить измерения и наблюдения, обрабатывать и представлять экспериментальные данные	Индикатор 1 (ОПК-3.1.) Знает способы измерений, записи и хранения результатов наблюдений, методы обработки и представления экспериментальных данных	Знать основные химические методы и средства, используемые для характеристики объектов профессиональной деятельности и представления экспериментальных дан-

		ных
	Индикатор 2 (ОПК-3.2.) Умеет обрабатывать экспериментальные данные, интерпретировать и профессионально представлять полученные результаты	Уметь применять основные методы и средства химии для характеристики объектов профессиональной деятельности и обработки полученных результатов
	Индикатор 3 (ОПК-3.3.) Владеет навыками работы с измерительными приборами и инструментами	Владеть навыками применения методов и средств химии в области профессиональной деятельности

Вариативная часть курса учитывает специфику направления подготовки курсантов по специальностям и содержит разделы, представляющие практическую ценность химии в области будущей профессии.

Так, вариативная часть курса химии для судомеханической специальности включает такие разделы как «Водный режим судовых энергетических установок», «Основные этапы водоподготовки на судах морского флота», «Химическая внутрикотловая обработка воды».

В вариативную часть дисциплины «Химия» для специальности «Эксплуатация судового электрооборудования и средств автоматики» входит, в частности, материал об основных свойствах электротехнических материалов — электроизоляционных, проводниковых, полупроводниковых и магнитных материалов.

При обучении по направлению «Технология транспортных процессов» учебная программа по химии содержит раздел «Химия грузов на водном транспорте», включающий сведения о физико-химических свойствах грузов, об основных классах химических грузов, о специфике перевозки химических грузов на водном транспорте.

Подобный материал вносит заметные изменения в содержание общеобразовательных дисциплин и способствует повышению эффективности формирования общепрофессиональных компетенций выпускников, востребованных в будущей практической деятельности.

Наряду с модернизацией содержательного компонента общеобразовательных дисциплин инновации в образовании затрагивают также сам процесс обучения, его цели, методы, средства, формы организации и основные виды учебных действий. Традиционную форму учебного процесса в настоящее время практически повсеместно очень активно

дополняет дистанционное обучение, которое позволяет студентам использовать разнообразные учебно-методические материалы, размещенные на сайтах вузов. При этом электронные курсы дисциплин обязательно включают раздел методического обеспечения самостоятельной работы студентов [2, 5].

В ГУМРФ имени адмирала С.О. Макарова» в настоящее время разработана дистанционная система обучения химии с применением реверсивной образовательной технологии. Студенты изучают теоретический материал дистанционно, ориентируясь на электронный курс «Химия», а практические занятия проводятся в виде консультаций преподавателя, инструкций к выполнению лабораторных работ и решению контрольных заданий. Это обеспечивает эффективную обратную связь участников образовательного процесса, способствует активизации обучения и повышает интерес к изучению химии [1, 3].

Инновации в содержании курса химии на основе компетентностного подхода в соответствии с ФГОС нового поколения способствуют профессионализации обучения и повышению качества образования.

Список литературы

1. Витязева О.В. Применение реверсивной образовательной технологии в условиях отмены дистанционного обучения // Инновации в образовании. Материалы XI Международной учебно-методической конференции. 2021. С. 87–90.

2. Иванова И.С., Попов А.С. Опыт использования электронного обучения при организации самостоятельной работы студентов I курса медицинского вуза при изучении дисциплины «Общая химия, Биоорганическая химия» // Инновации в образовании: Материалы X юбилейной региональной межвузовской учебно-методической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, 25 марта 2020 года. Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет. 2020. С. 196–200.

3. Локша О.М., Ворновская А.А. К вопросу использования реверсивного обучения // Развитие современного образования: теория, методика и практика. 2015. № 2(4). С. 210–212.

4. Наумова Л.А. Модернизация содержательного компонента курса химии в техническом вузе // Педагогическое взаимодействие: возможности и перспективы. Материалы I научно-практической конференции с международным участием. 2019. С. 632–636.

5. Стихова А.М. Разработка дидактических средств для самостоятельной работы студентов по химии в аспекте интегративно-дифференцированного подхода // Фундаментальные и прикладные

проблемы получения новых материалов: исследования, инновации, технологии: Материалы VIII Международной научно-практической конференции, Астрахань, 28–30 апреля 2014 года. Астрахань: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный университет». 2014. С. 297–301.

УДК 372.854

Иванова И.С., Попов А.С., Гайковская Л.Б.
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
Ivanovairal@yandex.ru

**ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА И СТРУКТУРИРОВАНИЯ
СОДЕРЖАТЕЛЬНЫХ ЛИНИЙ КУРСА «ОБЩАЯ ХИМИЯ»
ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
31.05.04 ОСТЕОПАТИЯ**

Статья посвящена специфике преподавания дисциплины «Общая химия» по специальности 31.05.04 Остеопатия студентам специалитета. Авторы выделяют несколько содержательных линий курса и раскрывают их особенности.

Ключевые слова: *остеопатия, общая химия, студенты специалитета.*

Ivanova I.S., Popov A.S., Gaykovskaya L.B.
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

**FEATURES OF THE SELECTION AND STRUCTURING OF THE
CONTENT LINES OF THE COURSE «GENERAL CHEMISTRY»
FOR STUDENTS STUDYING IN THE SPECIALTY 31.05.04**

The article is devoted to the specifics of teaching the discipline «General Chemistry» in the specialty 31.05.04 Osteopathy to students of the specialty. The authors identify several content lines of the course and reveal their features.

Keywords: *osteopathy, general chemistry, specialty students.*

Новая медицинская специальность остеопатия была включена в номенклатуру специальностей высшего профессионального образования Приказом Минздрава № 700н 07.10.2015 г. Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова стал первым государст-

венным медицинским вузом в России, который проводит подготовку студентов по программе специалитета с присвоением квалификации «Врач-остеопат». В декабре 2021 года университет успешно прошел ее лицензирование и с сентября 2022 начал обучение студентов по 5-летней программе.

Что понимают под остеопатией и в чем специфика остеопатического лечения? Под остеопатией понимают целостную систему мануальной диагностики и лечения, направленной на восстановление нервной регуляции, кровообращения и биомеханики тела человека [4]. К преимуществам и особенностям остеопатического лечения, безусловно, можно отнести: целостный подход к телу; устранение причины болезни, а не симптомов; создание условий для самовосстановления организма, безболезненность, минимальное количество противопоказаний, использование рук вместо инструментов и лекарств, эффективность на всех этапах: профилактическом, лечебном, реабилитационном.

Химия является фундаментальной дисциплиной для всех специальностей в медицинском вузе и является обязательной для обучения. Дисциплина «Химия» является основой для последующих дисциплин профессиональной подготовки врача (биохимии, физиологии, фармакологии, токсикологии, гигиены и др.). Это база для становления специалиста медицинского профиля. Знание химических законов, физических и химических явлений (реакций) дает путь к пониманию процессов жизнедеятельности, так как они основаны на согласованном протекании множества химических превращений в живых клетках и организмах. Можно сказать, что химия не просто связана с жизнью, а является ее составной частью.

Для будущих специалистов в области остеопатии химия представляет интерес как дисциплина, вносящая существенный вклад в естественно-научное мировоззрение и мышление врача, в его химическую культуру. Будущему врачу остеопату осознание живого организма, как открытой системы, постоянно обменивающейся веществом и энергией с окружающей средой, важно для понимания целостности происходящего при поддержании гомеостаза живого организма, состояния здоровья. Не обойтись в этом вопросе и без знания и умения применять на практике основных законов (Термодинамики, сохранения вещества и энергии и др.), теорем (стационарного состояния Пригожина и др.), принципов (Ле-Шателье, адаптивных перестроек и др.), а также химических реакций, их механизмов и закономерностей протекания. Для студентов остеопатов данный материал помогает в создании базы и методов исследования. Эти знания и умения также необходимое условие существования человека в окружающей среде; вещества окружают

нас в воздухе, пище, почве и т.д., при этом оказывают существенное влияние на здоровье человека. Нельзя забывать и о социальной роли химической подготовки студентов медицинского вуза, т.к. такие проблемы как загрязнения окружающей среды, техногенные катастрофы, производство удобрений, пестицидов, отравляющих веществ, наркотиков, алкоголя являются одновременно медицинскими.

Остеопат по роду своей профессиональной деятельности имеет дело со всеми тканями организма, но прежде всего, с соединительными тканями, хрящами и мышцами. Поэтому врач-остеопат как специалист с высшим образованием должен знать естественные свойства межклеточного матрикса, соединительных тканей, хрящей и мышц, которые представляют собой с одной стороны смещенные биополимеры, а с другой, как согласованно действующие надмолекулярные структуры, — обладают новыми свойствами и характеристиками. В таком случае, особое внимание в преподавании химии для остеопатов уделяется основам коллоидной химии, свойствам вязко-дисперсных систем, реологии гелей и вязких жидкостей, процессам мицеллообразования, коагуляции, синерезису, фазовым переходам золь-гель и структурирующему гидрофобному взаимодействию. Значительное внимание уделено изучению таких смешанных биополимеров, как протеогликаны, которые входят в состав межклеточного матрикса, гликопротеины — компоненты коллагена, эластина (белок соединительной ткани), липопротеины (транспорт холестерина и липидов). В отличие от биологической химии, в курсе общей химии изучается «химический язык» — химические свойства, которые используются для реализации физиологических функций, поэтому рассматриваются вопросы связи химического строения и биологических функций: процессов гидратации, набухания и растворения полимеров, влияние водно-электролитного фона, процессов структурообразования и старения, причины аномальной вязкости растворов биополимеров, реология гелей различной химической природы. Следовательно, на углубленное преподавание модуля по физической и коллоидной химии выделяется большее количество часов по сравнению с другими направлениями подготовки и это является одной из особенностей преподавания химии для остеопатов.

Изучение химии также должно включать постоянное установление причинно-следственных связей, что увеличивает развивающий потенциал этой дисциплины; решение химических задач с медико-биологической направленностью позволяет развивать логическое мышление как основу клинического и способствует повышению интеллекта студентов [1, 3; и др.]

Таким образом, в рабочей программе дисциплины «Общая химия» составленной на основании Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитета по специальности 31.05.04 Остеопатия, утвержденного приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 16 сентября 2020 г. № 1187 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.04 Остеопатия» целью освоения дисциплины «Общая химия» является формирование универсальных и общепрофессиональных компетенций обучающегося на основе системного естественно-научного представления о химической сущности процессов, строении и превращении органических и неорганических веществ, лежащих в основе жизнедеятельности и влияющих на эти процессы в непосредственной связи с биологическими функциями этих соединений.

Ориентируясь на цель химической подготовки студентов-остеопатов, а также знания и умения, полученных при изучении химии (общей, неорганической, органической) в школе или медицинских колледжах нами выделены следующие содержательные линии (*разделы*):

– *Элементы химической термодинамики и биоэнергетики.* (Основы химической термодинамики. Первый закон термодинамики. Термохимические уравнения. Закон Гесса. Применение I закона термодинамики к биосистемам. Самопроизвольные и несамопроизвольные реакции. Энтропия. Второй закон термодинамики. Свободная энергия Гиббса. Теорема Пригожина. Эндэргонические и экзэргонические процессы в организме и окружающей среде Термодинамика состояния равновесия. Константа химического равновесия. Принцип смещения химического равновесия. Принцип адаптивных перестроек).

– Межмолекулярные взаимодействия и агрегатные состояния вещества. Вода, ее растворы, их коллигативные свойства и роль в окружающей среде и жизнедеятельности организма. (Слабые межмолекулярные взаимодействия, водородная связь, процессы гидратации ионов. Элементы теории электролитической диссоциации, сильные и слабые электролиты. Протеолитическая теория кислот и оснований Бренстеда-Лоури. Ионное произведение воды и водородный показатель. Показатели качества природной и питьевой воды. Функционирование водных растворов в соединительной, мышечной и костной ткани.).

– *Основные типы химических равновесий и процессов в живых системах.* (Протолитические, окислительно-восстановительные, гетерогенные — в основе образование костной ткани).

– *Биогенные элементы и химия загрязнений окружающей среды.* (Биогенные элементы, ионы металлов жизни. Токсичные вещества и химия загрязнений окружающей среды. Химия смога, токсического смога, сточных вод. Основные сильнодействующие ядовитые вещества и их поражающие факторы. Связь различных загрязнений с патологией костной и соединительной ткани).

– *Основы коллоидной химии.* Дисперсные системы, растворы ВМС и биополимеров в функционировании живых систем. Костная и соединительная ткань как связно-дисперсная система.

– *Гетерофункциональные органические соединения — важнейшие строительные компоненты живого.* Гидрокси- и оксокислоты как природные метаболиты. Аминокислоты. Пептиды. Белки. Углеводы. Моносахариды. Олигосахариды. Полисахариды (роль в соединительной ткани). Гетероциклические соединения. Нуклеозиды. Нуклеотиды. Нуклеиновые кислоты.

Данные содержательные линии базируются на разных видах учебной работы (табл. 1).

Таблица 1. Виды учебной работы

Вид учебной работы	Трудо- емкость	Семестры
		1
Контактная работа обучающихся с преподавателем	48	48
Аудиторная работа:	46	46
Лекции (Л)	16	16
Практические занятия (ПЗ)	30	30
Самостоятельная работа:	24	24
в период теоретического обучения	20	20
подготовка к сдаче зачета	4	4
Промежуточная аттестация: зачет, в т. ч. сдача и групповые консультации	2	2
Общая трудоемкость: академических часов		72
зачетных единиц		2

Содержательные линии дисциплины «Общая химия» направлены на реализацию не только предметных, но и прикладных знаний, умений. Практические работы направлены на совершенствование, закрепление этих знаний (знакомством с современным оборудованием и их устройств (диализ, диагностических лаборатории, электрофорез и др.)), выработке экспериментальных умений (такое важное для врача остеопата умение работать руками), путем решения ситуационных задач и др.

Самостоятельную работу реализуем при помощи платформы Moodle (<https://sdo.szgmu.ru>) [2]. Мониторинг и контроль проводим разноуровневыми заданиями в том числе и профессионально-направленными.

Таким образом, содержательные линии курса «Общая химия» для студентов остеопатов это тесная связь химии и жизни с профессиональной деятельностью. Это дает понимание врачам остеопатам процессов происходящих в теле человека и как влиять на эти процессы с целью профилактики, лечения и реабилитации пациентов. Важным помощником в реализации содержательных линий курса является химический эксперимент, самостоятельная работа и разноуровневые задания.

Список литературы

1. Аввакумова Н.П., Катунина Е.Е., Кривопалова М.А., Глубокова М.Н. Химические дисциплины в системе высшего медицинского образования для обучающихся по специальности «медико-профилактическое дело» // Преподаватель года 2019: сборник статей первого тура Международного научно-методического конкурса, Петрозаводск, 15 октября 2019 года. Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука». 2019. С. 339–344.

2. Иванова И.С., Попов А.С. Опыт использования электронного обучения при организации самостоятельной работы студентов I курса медицинского вуза при изучении дисциплины «Общая химия, Биорганическая химия» // Инновации в образовании: Материалы X юбилейной региональной межвузовской учебно-методической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, 25 марта 2020 года. Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет. 2020. С. 196–200.

3. Литвинова Т.Н., Быков И.М., Волкова Н.К. Межпредметная интеграция химических дисциплин в медицинском вузе // Современные проблемы науки и образования. 2009. № 2. С. 51–52.

4. Мохов Д.Е. Что такое остеопатия и как она поможет вам быть здоровым. СПб.: Невский ракурс, 2017. 184 с.

УДК 378.147.88

Кириллова Н.В., Спасенкова О. М., Нечаева Е. А.
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
biochemistry.dept@pharminnotech.com

ОБ ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ БИОХИМИИ СПХФУ

Указано значение самостоятельной работы студентов в ходе обучения в вузе. Охарактеризованы виды самостоятельной работы студентов по дисциплине биологическая химия. Приведены конкретные примеры различных видов самостоятельной работы студентов, дана их оценка.

Ключевые слова: обучение, мотивация, виды самостоятельной работы, реферативная, научная работа.

Kirillova N. V., Spasenкова O. M., Nechaeva E. A.
FSBTI «St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University»,
Ministry of Health of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russia

ABOUT THE ORGANIZATION OF INDEPENDENT WORK OF STUDENTS AT THE DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY OF SPHFA

The importance of independent work of students during their studies at the university is indicated. The types of independent work of students in the discipline of biological chemistry are characterized. Concrete examples of various types of independent work of students are given, their assessment is given.

Keywords: Training, motivation, types of independent work, abstract, scientific work.

Требования сегодняшнего времени перед высшим образованием ставят новые задачи, связанные с реализацией открытого обучения, основанного на современных педагогических и информационных технологиях, которые расширяют доступ к любым типам информации,

автоматизируют процессы контроля и управления процессом обучения. Для решения этих задач федеральные государственные стандарты дают четкие рекомендации, направленные на формирование познавательного интереса, аналитических умений, способности самостоятельно осваивать необходимые для профессиональной деятельности навыки в условиях динамично изменяющихся требований фармацевтического рынка.

Государственными стандартами предусматривается, как правило, до 50–60% часов из общей трудоемкости дисциплины на самостоятельную работу студентов [1]. Самостоятельная работа студентов является одной из основных форм учебного процесса. Она выполняется студентами по заданию, которое планируется преподавателем и осуществляется ими при методическом руководстве преподавателя, однако без его непосредственного участия.

Безусловно, в процессе преподавания дисциплин кафедры необходимо разумное сочетание современных информационно-коммуникационных технологий и традиционных форм обучения, в том числе, изучение дисциплины предполагает активную самостоятельную и аудиторную работу, выполнение лабораторных работ и творческую реферативную и научную деятельность, а также умение пользоваться методическими материалами, разработанными преподавателями кафедры [2].

Самостоятельная работа студентов является эффективной и целенаправленной работой студента в рамках самообучения. Самостоятельная работа студентов предназначена не только для овладения каждой дисциплиной учебного плана, но она необходима для формирования и развития навыков самостоятельной работы во всех видах деятельности студентов, таких как учебная, научно-исследовательская, профессиональная. Кроме того, самостоятельная работа студентов в большой степени направлена на приобретение ими способности брать на себя ответственность, самостоятельно находить выходы из возникающих проблем и принимать конструктивные решения для выхода из кризисных ситуаций. Умение самостоятельно добывать знания из различных источников, систематизировать полученную информацию, формировать собственное мировоззрение, делать определенные выводы — все это является продуктом самостоятельной работы студентов. Индивидуальная самостоятельная работа студентов включает в себя такие виды деятельности, как подготовка к лекциям, семинарам, лабораторным работам, зачетам, экзаменам; выполнение рефератов, заданий, курсовых работ и проектов, а также выполнение выпускной квалификационной работы. От того насколько серьезно и глубоко мыс-

ленно студент относится к этой необходимой внеаудиторной форме работы напрямую зависит качество его аудиторной работы. В конечном итоге, именно самостоятельная работа определяет, сможет ли будущий специалист мыслить самостоятельно и предлагать собственные идеи или он будет пользоваться готовыми разработками [3].

Базой самостоятельной работы студентов является комплекс полученных студентами знаний. Однако, успешное выполнение самостоятельной работы студентами во многом зависит от того, насколько четко поставлены преподавателем познавательные задачи перед студентом, их мотивированность, четко ли определены преподавателем формы отчетности, предлагаемый объем самостоятельной работы и сроки ее представления на проверку. Кроме того, преподаватель должен в необходимом объеме предоставлять консультативную помощь студентам и им должны быть определены четкие критерии оценки выполнения работы. Таким образом, самостоятельная работа студентов завершает задачи всех видов учебной работы.

Все многообразие самостоятельной работы студентов по характеру познавательной деятельности условно можно разделить на три группы: репродуктивную, познавательно-поисковую, творческую самостоятельную [4, 5].

На кафедре биохимии СПХФУ, в процессе преподавания дисциплин используется большинство из перечисленных выше видов самостоятельной работы под контролем профессорско-преподавательского состава.

Работы репродуктивного типа осуществляются в ходе процессов заучивания, запоминания, пересказа имеющегося готового обучающего теоретического материала. На кафедре для этого предоставлены все возможности: учебник биохимии, написанный преподавателями кафедры, банк лекций, размещенный в электронно-информационной среде университета, учебные пособия с лабораторным практикумом в 2 частях по структурной и метаболической биохимии, учебно-методическое пособие для внеаудиторной работы. Имея достаточный информационный, теоретический багаж студент легко справляется с воспроизводящими, тренировочными, обзорными и проверочными работами на лабораторных занятиях, выполнение которых связано с восстановлением в памяти ранее изученного материала, необходимого для изучения новых теоретических данных или для решения ситуационных задач. Например, элементы структурной биохимии необходимы для изучения процессов обмена веществ. К обзорным работам можно отнести различные задания, связанные с обобщением и систематизацией изучаемых тем. В курсе «Биологическая химия» к такой работе

можно отнести занятие по теме «Интеграция обмена веществ», где в ходе занятия студентам предоставляется самостоятельная возможность проследить взаимосвязь метаболизма белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. На кафедре биохимии студенческие работы репродуктивного типа носят проверочный характер, они могут осуществляться в дистанционном и очном формате, в классическом виде (билеты) и в виде тестов.

К работам познавательного-поискового типа можно отнести подготовку сообщений, докладов с презентациями на лабораторных занятиях по актуальным темам занятий, участие в создании рисунков, плакатов, графиков, макетов и др., формирующих различные виды наглядности. Работы познавательного-поискового типа являются важной составляющей самостоятельной работы, так как имеют большое значение в процессе развития познавательных интересов. Например, подготовительные и констатирующие работы проводятся на кафедре с использованием рабочих тетрадей по преподаваемым дисциплинам.

В процессе выполнения заданий студенты пользуются имеющимися сведениями и глубоко знакомятся с новым материалом.

Организация самостоятельной работы творческого типа предполагает написание рефератов, статей, участие в научно-исследовательской работе, подготовку презентаций по дополнительной или углубленной тематике. Данный вид работ организован на кафедре путем организации работы студенческого научного общества, в рамках работы которого происходит накопление индивидуальных навыков и профессионального опыта.

Подводя итог выше сказанному, можно утверждать, что самостоятельная работа играет важную роль в процессах активизации познавательной деятельности студентов, мотивации к обучению и изучению дисциплины.

Список литературы

1. Об образовании в Российской Федерации. Федеральный закон от 29 декабря 2012 года № 273-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. 2012. № 53(ч. 1). Ст. 75–98. 2. Makarova T. A. Modern reference points of updating of content of education at the higher school. Professional'noe obrazovanie. [Professional Education]. 2015. № 1. P. 36–41. (In Russian)].

2. Нечаева Е.А., Бдюхина О.Е., Мицуля Т.П., Кожевина М.Н Роль дисциплины «Биологическая химия» в профессиональной подготовке ветеринарного врача.(Статья). Международная научно-практическая конференция, посвященной 100-летию ФГБОУ ВО Омский ГАУ // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. Материалы

Международная научно-практическая конференция, посвященной 100-летию ФГБОУ ВО Омский ГАУ. Омск, 19 апреля 2018г. URL <https://e-journal.omgau.ru/images/conf/180419/sbornik180419.pdf> С.198-202].

3. Спасенкова О.М., Кириллова Н.В. Значение самостоятельной работы студентов в процессе обучения студентов на кафедре биохимии СПХФА. Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». Санкт-Петербург, 9–10 ноября 2016 г. СПб.: Изд-во СПХФА. 2016. С. 697699].

4. Бондаренко В.В., Юдина В.А. Менеджмент. Введение в профессию: учебное пособие. М.: КНОРУС. 2015. 284 с. (Бакалавриат). URL: https://psyera.ru/klassifikaciya-vidov-i-tipov-zadaniy-samostoyatelnoy-raboty-studentov_15198.htm (дата обращения 20.06.2022)].

5. Меркулова У.В. Формы, методы и средства самостоятельной работы на уроках информатики. Текст : непосредственный // Педагогика: традиции и инновации: материалы III Межд. науч. конф. (г. Челябинск, апрель 2013 г.). Т. 0. Челябинск: Два комсомольца. 2013. С. 91–94. URL: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/69/3617/> (дата обращения: 22.06.2022).

УДК 378.141 + 372.854

Лахвич Ф. Ф., Ринейская О. Н.

Белорусский государственный медицинский университет,

Минск, Республика Беларусь

lakhvichtt@gmail.com, ryneiskaya@mail.ru

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕАЛИЗАЦИИ ДИДАКТИЧЕСКИХ ПРИНЦИПОВ ОТБОРА СОДЕРЖАНИЯ КУРСА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

На примере курса биорганической химии для студентов медицинских университетов была апробирована методика, которая позволяет оптимизировать внутрипредметную реализацию дидактических принципов, в частности, рубрикацию и последовательность расположения разделов, а также рациональное наполнение разделов содержанием с учетом необходимости изучения последующих понятий.

Ключевые слова: *биоорганическая химия, дидактические принципы, структурирование и отбор содержания курса, теория графов.*

Lakhvich T.T., Ryneiskaya V.M.
*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR QUANTITATIVE
ASSESSMENT OF THE IMPLEMENTATION OF DIDACTIC
PRINCIPLES FOR SELECTING THE CONTENT OF A COURSE
OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

Evaluation of methodology for quantitative assessment of the implementation of didactic principles for the selection of the content of bioorganic chemistry course

On the example of a course of bioorganic chemistry for students of medical universities, a methodology was tested that allows to optimize the internal disciplinary implementation of didactic principles, in particular, the rubrication and sequence of chapters, as well as section content improvement, taking into account the need to study subsequent concepts.

Keywords: *Bioorganic chemistry, course design and selection of content, didactic principles, Graph theory.*

В основе эффективного обучения естественнонаучным дисциплинам должна лежать целостная система отбора и структурирования содержания на основе научно обоснованных дидактических принципов. Ряд дидактических принципов (научности, доступности, последовательности и систематичности и др. [1,2]) можно считать универсальными, подходящими для практики построения любой учебной дисциплины. Также обсуждалась необходимость учета частнодидактических принципов преподавания конкретных дисциплин [3]. При этом наиболее значимой проблемой оценки степени реализации данных принципов является качественный характер исследований. В ряде случаев количественная оценка эффективности проводится на стадии реализации образовательных программ в рамках педагогического эксперимента. В то же время использование количественных методов оценки эффективности реализации дидактических принципов на стадии дизайна образовательной программы делает процесс ее реализации более экономически выгодным и социально адаптивным. К настоящему времени имеется немногочисленные примеры использования количественных методов в практике построения учебных планов и программ курсов [4, 5].

В 2021 г. медицинские университеты РБ начали работу по учебным планам в соответствии с новыми Образовательными Стандартами. Разработка количественных методик оценки эффективности структу-

рирования и отбора содержания химических дисциплин, может помочь оптимизировать содержание учебных дисциплин в процессе подготовки и реализации стандартов следующего поколения.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась дисциплина «Биоорганическая химия», которая входит в модуль химических дисциплин в учебных планах для специальностей медицинских университетов: 1-79 01 01 Лечебное дело, 1-79 01 02 Педиатрия, 1-79 01 03 Медико-профилактическое дело, 1-79 01 07 Стоматология. Оценка реализации дидактических принципов осуществлялась количественно с использованием математического аппарата теории графов. При составлении матрицы смежности с помощью методов контент-анализа и экспертных суждений анализировались содержание программы учебной дисциплины «Биоорганическая химия» [6] и учебных пособий [15–20] для медицинских университетов.

Результаты и их обсуждение. Подробная рубрикация курса «Биоорганическая химия» представлена в табл. 1.

Таблица 1. Список разделов дисциплины «Биоорганическая химия»

№ п/п	Адаптированное название анализируемых разделов	Название разделов в соответствии с учебной программой [14]
1.	Классификация	Введение в практикум. Классификация и номенклатура органических соединений
2.	Хим. связь	Строение химических связей и взаимное влияние атомов в молекулах
3.	Стереои́зомерия	Стереои́зомерия, ее значение для проявления биологической активности
4.	Реакции	Реакционная способность углеводов
5.	Углеводороды	
6.	МФ ПУВ	Реакционная способность монофункциональных производных углеводов
7.	Кислотность	
8.	Оксо-соединения	Биологически важные реакции альдегидов и кетонов
9.	КиП	Карбоновые кислоты и их функциональные производные
10.	ГФС	Поли- и гетерофункциональные соединения
11.	Гетероциклы	Биологически важные гетероциклические соединения. Алкалоиды

12.	Моносахариды	Углеводы. Моносахариды
13.	Полисахариды	Олиго- и полисахариды
14.	Аминокислоты	Структура и реакционная способность аминокислот
15.	Пептиды	Пептиды, строение, свойства, значение. Уровни организации белковых молекул
16.	Нуклеотиды	Нуклеозиды и нуклеотиды. Нуклеиновые кислоты
17.	Липиды	Липиды: классификация, строение, свойства
18.	Стероиды	Низкомолекулярные биорегуляторы. Стероиды

Каждый из приведенных в таблице 1 разделов является вершиной ориентированного графа. Их совокупность представлена в виде матрицы смежности (табл. 2). Поскольку матрица является квадратной, наборы элементов (разделы курса), представленных в строках (i) и столбцах (j) являются эквивалентными. Связи между элементами курса, обозначенными номерами в соответствии с перечнем тем (см. табл. 1) могут быть представлены в виде ориентированного графа (рис. 1); направление ребра графа определяется последовательностью изучения тем курса.

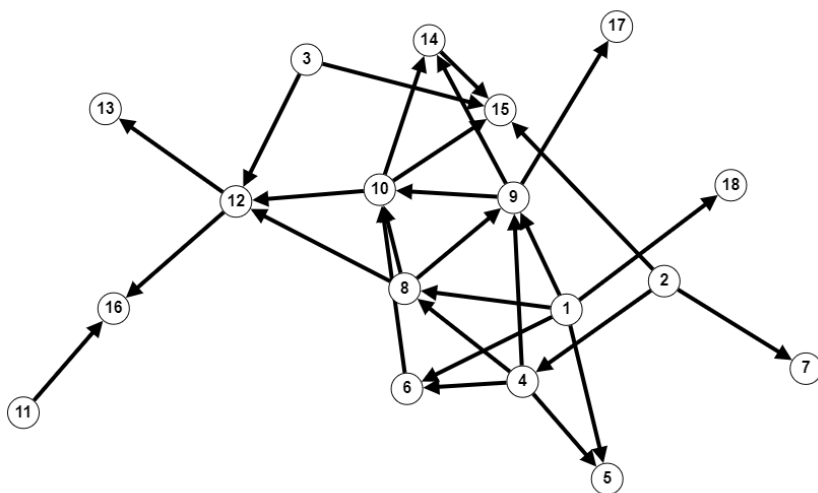


Рис. 1. Модель курса «Биоорганическая химия» в форме графа

Таблица 2. Матрица смежности ориентированного графа структуры

i \ j	Классификация	Хим. связь	Стереои́зомерия	Реакции	Угледоро́ды	МФ ПУВ	Кислотность	Оксо-соединения	КиП	ГФС	Гетероциклы	Моносахариды	Полисахариды	Аминокислоты	Пептиды	Нуклеотиды	Липиды	Стероиды
Классификация	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Хим. связь	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Стереои́зомерия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Реакции	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Угледоро́ды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
МФ ПУВ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Кислотность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оксо-соединения	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
КиП	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
ГФС	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
Гетероциклы	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Моносахариды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Полисахариды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Аминокислоты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Пептиды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Нуклеотиды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Липиды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стероиды	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

С помощью матрицы смежности можно вычислить ряд количественных показателей:

– показатели, характеризующие положение каждого отдельного структурного элемента в общей системе данного учебного материала;

– показатели, характеризующие построение учебного материала как единого целого. S_j — число структурных элементов (в нашем случае разделов), которые необходимо освоить для изучения i -ой темы. В матрице это число соответствует сумме элементов данного столбца.

$$S_j = \sum_{i=1}^n a_{ij}$$

В формуле a_{ij} — показатель, характеризующий наличие (1) или отсутствие (0) связи

Например, $S_j=2$ для раздела «Оксо-соединения». Это значит, что для его изучения необходимо предварительно освоить два раздела — «Классификация» и «Реакции»

$$S_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}$$

S_i — число структурных элементов (последующих разделов), для изучения которых нужен данный элемент. В матрице это число представляет собой сумму элементов данной строки

$$S_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}$$

S_i — число структурных элементов (последующих разделов), для изучения которых нужен данный элемент. В матрице это число представляет собой сумму элементов данной строки

Для темы «Оксо-соединения» $S_i=3$. Это значит, что данный раздел необходим для изучения трех тем: «Кислоты и их производные», «Гетерофункциональные соединения» и «Моносахариды».

Общее число связей данного структурного элемента курса $S = S_i + S_j$.

Величина S коррелирует с дидактическим принципом систематичности. Данный интегрированный показатель характеризует как значимость предыдущих тем для изучения последующих, так и наоборот, использование понятий, изученных ранее для более поздних стадий обучения.

Таблица 3. Параметры, характеризующие элементы курса

Элементы	S_j	S_i	S	d_i
Классификация	0	5	5	41
Хим. связь	0	3	3	20
Стереоизомерия	0	2	2	21
Реакции	1	4	5	12
Углеводороды	2	0	2	0
МФ ПУВ	2	1	3	4
Кислотность	1	0	1	0
Оксо-соединения	2	3	5	7
КиП	3	3	6	14
ГФС	3	3	6	11
Гетероциклы	0	1	1	5
Моносахариды	3	2	5	5
Полисахариды	1	0	1	0
Аминокислоты	2	1	3	1
Пептиды	3	0	3	0
Нуклеотиды	2	0	2	0
Липиды	1	0	1	0
Стероиды	1	0	1	0

Анализ табл. 3 указывает на то, что в первую часть курса в основном включены разделы с большим значением параметра S . Следовательно, данные разделы выполняют системообразующую функцию в формировании структуры учебного курса. При этом значения параметра S от 3 до 5 показывают равномерное распределение системообразующих разделов. Из общей картины выпадают разделы «Стероиды».

изомерия», «Углеводороды» и «Кислотность». Из этого можно сделать вывод, что изучение данных разделов не играет для курса системообразующую роль. Следовательно, переструктурирование курса может включать трансформации, связанные с данными разделами. Для дидактически обоснованной трансформации следует проанализировать общенаучную значимость данных разделов для курса биоорганической химии, а также для изучения других дисциплин программы подготовки по медицинским специальностям (межпредметные связи). Так, изучение темы «Стереоизомерия» является важной как для формирования познавательных способностей студентов [10], так и для изучения ряда дисциплин медико-биологического профиля («Биологическая химия», «Фармакология», «Микробиология» и др.). Изучение темы «Кислотность» необходимо для понимания ряда физиологических и патологических процессов («Биологическая химия», «Токсикология», «Фармакология» и др.). В то же время, низкая величина показателя S для разделов «Углеводороды» и «Кислотность» говорит о том, что данные темы могут изучаться в любой части курса или элементы их могут быть распределены по другим разделам без ущерба для реализации системности курса.

Для характеристики построения учебного материала как единого целого можно вычислить следующие количественные показатели:

$$di = \sum_{j=1}^n aj(j - i)$$

Суммарный интервал di представляет собой сумму дистанций от значимого элемента курса ($a = 1$ в матрице смежности) до средней диагонали

$$d = \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=1}^{n-1} aij(j - i)$$

Показатель суммарной непосредственной связи между соседними структурными элементами учебного материала d представляет собой сумму «единиц» в диагонали, прилегающей к главной

Например, для темы «Химическая связь» $di=20=(4-2) + (7-2) + (15-2)$, где 2 — это порядковый номер анализируемой темы «Химическая связь», а 4, 7 и 15 — это номера соответствующих разделов «Органические реакции», «Кислотность», «Пептиды» (см. табл. 1). Так, для рассматриваемого курса $d=5$.

Для сравнения показателей суммарной непосредственной связи, вычисленных, исходя из матриц с разным числом элементов, целесообразно использовать нормированный показатель непосредственной

связи $U=d/N$. Последний рассчитывается как отношение суммы элементов диагонали матрицы, ближайшей к главной диагонали, к максимальному значению этой суммы N . Так, для рассматриваемого курса $U=5/28=0,18$. Данный показатель отражает степень реализации дидактического принципа последовательности изложения учебного материала; иначе говоря, то, что изучение каждой последующей темы является развитием предыдущей. Этот нормированный показатель позволяет сравнивать различные курсы.

Таким образом, в рамках проведенного исследования нами впервые была показана возможность использования методов математического моделирования (элементы теории графов) для количественной оценки реализации дидактических принципов в процессе структурирования и отбора содержания химической дисциплины в университете. Практическая значимость использования апробированного подхода заключается в проверке степени реализации дидактических принципов не “*post factum*” (классический педагогический эксперимент), а на стадии планирования учебного процесса и его методического обеспечения.

Список литературы

1. Пак М.С. Дидактика химии. М.: ТРИО. 2012. 458 с.
2. Панов В.И. Психодидактика образовательных систем: теория и практика. СПб.: Питер. 2007. 352 с.
3. Лахвич Ф.Ф. Частнодидактические принципы конструирования и отбора содержания курса органической химии // Біялогія і хімія. 2009. № 5. С. 15–20.
4. Toldsepp A. The mathematical and logical approaches to R&D work of compiling curricula for chemistry education // JBSE. 2009. Vol. 8. № 2. P. 120–129.
5. Клещева Н.А., Тарасова И.М. Применение теории графов в процессе формирования системы математической подготовки бакалавров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 1 (Часть 1). С. 130–135.
6. Биоорганическая химия. Учебные программы по учебной дисциплине для специальности: 1-790101 «Лечебное дело», 1-790102 Педиатрия, 1-790103 Медико-профилактическое дело, 1-790107 Стоматология. // <https://www.bsnu.by/page/6/1922/>.
7. Биоорганическая химия: учебник / под общ. ред. И.В. Романовского. Минск: Новое знание. 2015. 504 с.
8. Ринейская О.Н., Лахвич Ф.Ф., Романовский И.В., Глинник С.В. Биоорганическая химия: учебное пособие. Минск: Новое знание. 2022. 280 с.

9. Ринейская О.Н. и др. Биоорганическая химия=Bioorganic chemistry: учеб. пособие для иностранных студентов. Минск.: Новое знание. 2018. 174 с.

10. Lakhvich T. Public science education: Roles and contributions // JBSE. 2021. Vol. 20. № 5. P. 696–699.

УДК 61:[54+577.1]

*Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г.
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
Краснодар, Россия
tnl_2000@inbox.ru*

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРИНЦИПА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ КУРСА «ОБЩАЯ ХИМИЯ. БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» СТУДЕНТАМИ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Сформулирована цель изучения дисциплины «Общая химия. Биоорганическая химия» на медико-профилактическом факультете, для достижения которой выделены направления реализации принципа профессиональной направленности, в частности, установление и развитие интегративных связей химии и медицины, ее профилактического направления; химии и экологии с ориентацией на ФГОС ВО (3++).

***Ключевые слова:** Общая химия, биоорганическая химия, медико-профилактический факультет, профессиональная направленность.*

*Litvinova T.N., Litvinova M.G.
FSBEI HE KubSMU Ministry of Health of Russia,
Krasnodar, Russia*

IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLE OF PROFESSIONAL ORIENTATION WHEN STUDYING THE COURSE “GENERAL CHEMISTRY. BIOORGANIC CHEMISTRY” BY STUDENTS OF THE PREVENTIVE FACULTY

The aim of studying the discipline “General Chemistry. Bioorganic Chemistry” at the Preventive Faculty, for the achievement of which the directions for implementing the principle of professional orientation were identified, in particular, is the establishment and development of integrative links between chemistry and medicine, its preventive direction, including chemistry and ecology with a focus on the Federal State Educational Standard of Higher Education (3++).

Keywords: *general chemistry, bioorganic chemistry, medi preventive faculty, professional orientation.*

Профессиональная направленность как принцип обучения в высшей школе был сформулирован Р.А. Низамовым в середине 1970-х годов [5], однако не был обоснован. А.Я. Кудрявцев [1] и М.И. Махмутов [4] профессиональную направленность в обучении отнесли к дидактическим принципам, с чем мы согласны в полной мере. Роль химической подготовки студентов медицинского вуза раскрыта в работах Т.Н. Литвиновой и ее учеников: О.В. Балачевской, М.В. Соловьевой, Т.Г. Юдиной, А.В. Темзоковой и др.

Химия вносит существенный вклад в понимание законов природы, в научное мировоззрение и мышление человека, в создание материальной базы, а также методов исследования. Химические знания являются не только элементом культуры, но и необходимым условием существования человека в окружающей среде; вещества окружают нас в воздухе, пище, почве и т.д., при этом оказывают существенное влияние на здоровье человека. Человек представляет собой сложную химическую лабораторию, в которой протекают реакции разного типа, поэтому необходимо изучение закономерностей протекания химических реакций в живом организме.

Химическая подготовка студентов медицинского вуза играет социальную роль, так как такие проблемы как загрязнение окружающей среды, техногенные катастрофы, производство удобрений, пестицидов, отравляющих веществ, наркотиков, алкоголя являются одновременно медицинскими. Изучение химии включает постоянное установление причинно-следственных связей, что увеличивает развивающий потенциал этой дисциплины; решение химических задач с медико-биологической направленностью позволяет развивать логическое мышление как основу клинического, способствует повышению интеллекта студентов [2, 3 и др.].

Нами сформулирована цель изучения дисциплины «Общая химия. Биоорганическая химия» на медико-профилактическом факультете: овладеть знаниями на основе формирования системного естественнонаучного представления о строении и превращениях неорганических и органических веществ и принципами, лежащими в основе процессов жизнедеятельности в непосредственной связи с биологическими функциями этих соединений, используемых для оценки воздействия на организм факторов окружающей среды, лечения и профилактики профессиональных болезней, а также физико-химической сущности взаимодействия веществ в организме человека на молекулярном и клеточ-

ном уровнях как основы формирования предметных химических компетенций.

Исходя из значения химической подготовки студентов по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело, цели изучения дисциплины «Общая химия. Биоорганическая химия» для реализации принципа профессиональной направленности мы используем:

- установление и развитие интегративных связей химии и медицины, ее профилактического направления; химии и экологии с ориентацией на ФГОС ВО (3++);

- содержание курса «Общая химия. Биоорганическая химия», структурированного на основе интегративно-модульного подхода; включающего предметные и прикладные знания медико-биологического характера;

- лабораторный практикум, позволяющий формировать практические навыки и умения;

- комплекс профессионально-направленных разноуровневых и разнохарактерных задач, тестовых заданий.

Содержание курса «Общая химия. Биоорганическая химия» мы структурировали в виде трех модулей:

Модуль 1. Основы общей химии	Модуль 2. Основы биоорганической химии	Модуль 3. Физико-химические методы анализа
Модульные единицы		
Элементы химической термодинамики, термодинамики, химической кинетики и равновесия. Особенности ферментативного катализа.	Общие закономерности реакционной способности органических соединений как химическая основа их биологического функционирования.	Поверхностные явления. Адсорбция и хромато-графия, применение в медико-биологической и санитарно-гигиенической практике.
Растворы, применяемые в медицинской и санитарно-гигиенической практике. Способы выражения концентрации вещества в растворе.	Спирты, фенолы, тиолы, строение, характерные химические свойства, биологическая роль. Аминоспирты, аминифенолы, строение, биологическая роль. Применение в медико-санитарной практике.	Характеристика <i>s</i> -, <i>p</i> -, <i>d</i> -блоков элементов ПСЭ. Биогенные элементы, их классификация.
Коллигативные свойства растворов неэлек-	Альдегиды и кетоны. Карбоновые кислоты.	Исследование свойств соедине-

<p>тролитов и электролитов. Законы Рауля. Осмос. Осмотическое давление. Биологическая роль.</p>	<p>Строение, характерные химические свойства, биологическая роль. Дикарбоновые кислоты. Гидрокси- и оксокарбоновые кислоты, биологическая роль. Применение в медико-санитарной практике.</p>	<p>ний биогенных элементов.</p>
<p>Особенности растворов слабых и сильных электролитов. Суть протолитической теории кислот и оснований Бренстеда-Лоури. Протолитические реакции, их биологическое значение. pH растворов.</p>	<p>Аминокислоты. Строение, классификация, биологическая роль. Структурная организация белков, их свойства, гидролиз, биологическая роль. Белки как необходимый компонент продуктов питания.</p>	<p>Экологические проблемы, элементы-токсиканты. Качество питьевой воды</p>
<p>Буферные системы организма, механизм действия, биологическая роль. Применение буферных растворов в лабораторной практике</p>	<p>Углеводы. Классификация. Изомерия. Моносахариды, дисахариды, полисахариды: строение, характерные химические свойства, биологическая роль. Углеводы и рациональное питание.</p>	<p>Комплексные соединения, их биологическая роль. Лигандообменные процессы и равновесия. Понятие о хелатотерапии</p>
<p>Гетерогенные процессы и равновесия, биологическое значение. Нарушение гетерогенного равновесия</p>	<p>Гетероциклические соединения. Азотистые основания. Нуклеиновые кислоты, биологическая роль.</p>	
<p>Окислительно-восстановительные (редокс) процессы и равновесия. Направление ОВР. Понятие об оксидантной и антиоксидантной системах.</p>	<p>Классификация липидов. Простые липиды. Высшие жирные кислоты, биологическая роль. Сложные липиды. Понятие о стероидах. Жиры и рациональное питание.</p>	<p>Виды потенциалов. Потенциометрия, кондуктометрия, применение в санитарно-гигиенических исследованиях.</p>

К каждому модулю подобраны лабораторные работы, тестовые задания и задачи. Например, при изучении 1-го модуля студенты выполнят следующие лабораторные опыты: «Скорость химической реакции», «Катализ», «Химическое равновесие»; «рН биологических жидкостей»; «Условия растворения и образования осадков» и др.

Второй модуль предполагает выполнение таких лабораторных работ, как:

«Свойства аминокислот»; «Набухание белков» «Качественные реакции на белки»; «Свойства моносахаридов»; «Свойства крахмала», «Свойства липидов» и др.

Изучая третий модуль, студенты выполняют опыты по адсорбции, хроматографии, изучают свойства соединений биогенных элементов, определяют степень и константу диссоциации слабого электролита методом кондуктометрии, а рН биологических жидкостей — методом потенциометрии.

Завершается изучение каждого модуля его защитой, во время которой студент должен развернуто ответить на задания билета. Приведем примеры билетов для итогового завершения модулей:

Билет № _____

1. Первый закон термодинамики для изолированных и закрытых систем, термохимические расчеты. Биологическое значение.

2. В какую сторону смещено равновесие в протолитических системах:

$\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$. Ответ поясните на основе рКа.

3. Закончите уравнение реакции, расставьте коэффициенты методом электронного баланса, укажите окислитель и восстановитель, процессы окисления и восстановления: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{S} \leftrightarrow \text{H}_2\text{SO}_4 + \dots$. Используя значения редокс-потенциалов, определите направление протекания реакции при с.у.

4. Механизм действия бикарбонатного буфера. Применение буферных растворов лабораторной практике.

5. Гидролиз как протолитическая реакция, его роль в биохимических процессах. Приведите примеры гидролиза солей.

Билет № _____

1. Спирты, строение, классификация, химические свойства: взаимодействие с HBr , CH_3COOH , H_3PO_4 , CH_3COH , окисление этанола *in vivo* (НАД^+) и *in vitro* (KMnO_4).

2. Аминокислоты: строение, номенклатура, кислотно-основные свойства, биполярная структура. ИЭС и ИЭТ. Напишите катионную и анионную формы глицина, лизина, глутаминовой кислоты.

3. Сложные липиды, фосфолипиды, фосфатидные кислоты, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, серинфосфатиды, строение, биологическая роль.

4. Структурная организация белков: первичная, вторичная, третичная, четвертичная. Пищевая ценность белка.

5. Напишите уравнение реакции взаимодействия целлюлозы с уксусной кислотой.

Билет № _____

1. Ионнообменная адсорбция. Иониты. Применение ионитов в санитарно-гигиенической практике.

2. Комплексные соединения. Классификации. Понятие о хелатных и макроциклических соединениях, их биологическое значение.

3. Принцип кондуктометрии. Применение кондуктометрии в медицине и санитарно-гигиенической практике.

4. Понятие об электродном потенциале, практическое применение.

Большое внимание мы уделяем самостоятельной работе студентов, которая подразделяется на аудиторную и внеаудиторную. К каждому занятию студенты получают задания, как теоретического характера, так и практические: решение задач, выполнение упражнений,

Приведем примеры расчетных задач:

1. Одним из инициаторов образования раковых клеток в организме человека являются ионы кадмия(II). Определите массу этих ионов в 1 л насыщенного водного раствора сульфида кадмия. Какой раствор является насыщенным?

2. Больше всего белка содержится в сыре (до 25%), говядине (16–20%), птице (21%), рыбе (13–21%), яйцах (13%), твороге (14%), молоке (3%), хлебе (7–8%). Рассчитайте массу каждого из этих продуктов, обеспечивающих дневную потребность взрослого человека в белках.

3. Будет ли вредна для здоровья питьевая вода, если в ней содержится:

а) $3,6 \times 10^{-6}$ моль/л Fe^{2+} ;

б) $1,7 \times 10^{-7}$ моль/л Ni^{2+} ;

в) $1,9 \times 10^{-7}$ моль/л Cr^{3+} ?

Для питьевой воды санитарными нормами допускается содержание железа(II), равное $0,2 \text{ г/м}^3$; никеля(II) — $0,1 \text{ г/м}^3$; хрома(III) — $0,05 \text{ г/м}^3$.

4. Во сколько раз необходимо разбавить сточную воду, содержащую $0,001$ моль/л фенола, чтобы ее можно было сливать в водоем, если ПДК фенола равна $0,001$ мг/л?

5. На умягчение 150 л воды израсходовано $\text{Ca}(\text{OH})_2$ массой 5,57 г и Na_2CO_3 массой 26,6 г. Рассчитайте общую жесткость J_0 исходной воды. Составьте уравнения процессов умягчения воды.

На каждом занятии проводим тестовый контроль.

Приведем примеры тестовых заданий, для многих из которых мы просим дать пояснение.

1. Усиленное накопление нитратов в овощах вредно для здоровья человека. *Поясните*, почему? Этот процесс вызывают:

а) чрезмерное использование азотсодержащих минеральных удобрений;

б) использование средств для борьбы с вредителями;

в) загрязнение почвы химическими веществами;

г) кислотные осадки, вызванные загрязнением воздуха.

2. Какие из перечисленных водных растворов изотоничны друг другу:

а) 10%-ные растворы глюкозы и фруктозы;

б) 10%-ные растворы глюкозы и сахарозы;

в) 0,1 М растворы глюкозы и NaCl ?

Ответ поясните.

1) все;

2) а, в;

3) а, б;

4) в;

5) а.

3. Кислотность какого соединения выше: фенола или 2,4,6-тринитрофенола?

1) фенола

2) 2,4,6-тринитрофенола

Ответ поясните на основании сравнения полярности ОН-связей, используя действие электронных эффектов.

4. Для очистки сточных вод к 10 л этих вод с концентрацией ионов ртути(II) равной 10^{-4} моль/л добавили 100 мл 0,1 М раствора сульфата натрия. Произойдет ли осаждение ионов ртути, если $K_s(\text{HgSO}_4)=6,8 \cdot 10^{-7}$.

7. Принять плотность растворов равной 1 г/мл.

1) произойдет

2) не произойдет

Приведите расчет.

Ответ поясните.

Таким образом, мы реализуем принцип профессиональной направленности через содержание модулей курса «Общая химия. Биоорганическая химия», его соответствие химической картине природы; тесную связь химии с жизнью и будущей профессией; химический экспери-

мент; систему профессионально-ориентированных заданий разного уровня и характера.

Принцип профессиональной направленности. его реализация — это стержень, объединяющий теоретический, практический и результативный блоки изучаемой химической дисциплины в нехимическом вузе.

Список литературы

1. Кудрявцев А.Я. К проблеме принципов обучения // Советская педагогика. 1981. № 8. С. 100–106.

2. Литвинова Т.Н. Формирование химических компетенций студентов медицинского вуза — путь к профессионализму / Современные педагогические технологии в преподавании предметов естественно-математического цикла: сборник научных трудов. Ульяновск: УЛГПУ им. И.Н. Ульянова. 2017. С. 44–47.

3. Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г. Современный курс химии в системе подготовки специалиста по направлению подготовки (специальности) 32.05.01 медико-профилактическое дело // Материалы научно-практич. конференции «Актуальные вопросы профилактической медицины и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Краснодарского края», посвящ. 20-летию медико-профилактического факультета. г. Краснодар, 16–17 ноября 2018 года. КубГМУ, 2018. С. 110–114.

4. Махмутов М.И. Принцип профессиональной направленности обучения // Принципы обучения в современной педагогической теории и практике. Челябинск: ЧПУ. 1985.

5. Низамов Р.А. Дидактические основы активизации учебной деятельности студентов. Казань: КГУ. 1975. 302 с.

Литвинова Т.Н.¹, Темзокова А.В.²

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар
tnl_2000@inbox.ru

²ФГБОУ ВО МГТУ Минобрнауки России
Майкоп, Республика Адыгея
temzokova@mail.ru

ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ ХИМИИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Модернизация системы фармацевтического образования в России в настоящее время определяется социально-экономическими преобразованиями, а также тенденциями и перспективами развития фармацевтического производства, науки, общества, государства. химическая компетентность — обязательный компонент многих универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций провизора. Реализация профессиональной направленности обучения химии осуществляется через содержание курса «Химия биогенных элементов», через совместную деятельность «преподаватель←→студент», систему разнохарактерных задач, учебно-исследовательских работ.

Ключевые слова: химия, фармацевтический факультет, профессиональная направленность обучения.

Litvinova T.N.¹, Temzokova A.V.²

¹FSBEI HE KubSMU of the Ministry of Health Care, Krasnodar

²FSBEI HE MSTU Ministry of Education and Science of Russia
Maykop, Republic of Adygea

PROFESSIONALLY ORIENTED EDUCATION IN CHEMISTRY FOR STUDENTS OF THE PHARMACEUTICAL FACULTY

The modernization of the system of pharmaceutical education in Russia is currently determined by socio-economic transformations, as well as trends and prospects for the development of pharmaceutical production, science, society, and the state. Chemical competence is an essential component of many universal, general professional and professional competencies of a future pharmacist. The implementation of the professional orientation of teaching chemistry is carried out through the content of the course «Chemistry of Biogenic Elements» through the joint activity

«teacher-student», a system of diverse tasks, and educational and research work.

Keywords: *chemistry, pharmaceutical faculty, professional orientation of education.*

Происходящие в стране социально-экономические преобразования в условиях санкционного давления стран Запада, привели к существенным изменениям в сфере подготовки специалистов разных уровней и направлений. Модернизация системы фармацевтического образования в России сегодня все в большей степени определяется тенденциями и перспективами развития фармацевтического производства, науки, общества, государства в целом. И в этом контексте роль системы высшего фармацевтического профессионального образования весьма значима.

Нами установлена важная роль химического компонента системы подготовки провизоров как основы профессиональной подготовки [2, 4].

Анализ ФГОС ВО (3+, 3++) свидетельствует о том, что химическая компетентность — обязательный компонент многих универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций провизора.

Особенность ФГОС ВО (3++) заключается в постоянной актуализации профессиональных компетенций выпускника с учетом изменений требований рынка труда к квалификации работников, в том числе через институт профессиональных стандартов [1, 3]

Под химической компетентностью мы понимаем способность, потребность и готовность будущего провизора продуктивно применять полученные химические знания, умения и личный опыт к решению разных учебных, профессиональных, социальных проблем. Химическая компетентность — результат интеграции предметных химических компетенций [2].

В соответствии с ФГОС ВО (3++) для специальности 33.05.01 «Фармация» дисциплина «Общая и неорганическая химии» (ОНХ) трансформирована в курс «Химия биогенных элементов» (ХБЭ). С 2018 года именно этот курс начинает химическое образование будущих провизоров и закладывает основы фундаментальной химической подготовки, служит базой для теоретических и профессиональных дисциплин.

При моделировании целостного процесса обучения ХБЭ исходной нами была выбрана идея профессионально-ориентированного, интегративно-модульного, компетентностно-деятельностного обучения, состоящая в том, что в ходе изучения ХБЭ на интегративно-модульной

основе, построенной на принципах внутри- и межпредметной интеграции, фундаментализации и методологизации, профессиональной направленности, обеспечивается не только качественное усвоение основ данной науки и интенсивное развитие интеллектуальных способностей, но и формирование химических компетенций [4].

Нами разработана методика профессионально ориентированного обучения ХБЭ, особенностями которой являются:

- актуализация профессионально значимых химических знаний, умений и навыков как основы мотивации студентов к повышению уровня химической компетентности в качестве компонента будущего профессионализма;

- включение студентов в самостоятельную познавательную деятельность в процессе выполнения профессионально ориентированных заданий; формирование ценностного отношения к освоению ХБЭ за счет реализации межпредметных связей с профессиональными дисциплинами;

- совместная деятельность «преподаватель-студент», целью которой является включение студентов в разноуровневую и разнохарактерную профессионально направленную деятельность, что позволяет формировать выделенные УК, ОПК и ПК [2].

Модули содержания курса ХБЭ представляют собой основной компонент целостной системы обучения, разработанной на основе интегративно-модульного подхода, реализация которых рассматривается нами как инновационная технология обучения, актуальная в разработке стратегии химико-фармацевтического образования.

Например, в содержание рабочей программы по ХБЭ включены такие вопросы как: растворы, применяемые в медицинской и фармацевтической практике; лекарственные препараты на основе *s*-, *p*-, *d*-элементов; химические свойства соединений биогенных как основа разработки новых лекарственных препаратов неорганической природы.

Учитывая небольшое количество часов (3 зачетные единицы), отводимое на изучение данной дисциплины, нами применяются преимущественно комбинированные формы практических занятий, позволяющие реализовать совокупность разных видов деятельности: семинарско-практические и семинарско-лабораторно-практические, в которых использовали разные сочетания активных методов обучения

На каждом занятии проводится тестовый контроль, в состав которого включены, например, такие задания:

1. Выберите соответствие между названием биологической жидкости и значением ее pH.

Название жидкости. Значение pH

1) Сыворотка крови А) 0,9–1,5

2) Моча Б) 4,8–8,0

3) Слюна В) 7,35±0,08

4) Желудочный сок Г) 6,85–7,25

2. В качестве антацидного средства предпочтительнее использовать:

1) MgO 2) NaHCO₃ 3) Al(OH)₃ 4) Na₂CO₃

3. Пользуясь справочными данными, выберите наименее прочный ион:

1) [Fe(CN)₆]³⁻ 2) [Co(NH₃)₆]²⁺

3) Co(CN)₆]³⁻ 4) [Fe(CN)₆]⁴⁻

Для выбранного комплексного иона приведите математическое выражение $K_{\text{н}}$.

Нами создан банк расчетных разноуровневых, разнохарактерных, ситуационных задач, кейсов. Например:

1) Водные растворы сульфата цинка применяются в качестве глазных капель как антисептическое средство. Рассчитайте активность иона цинка в растворах с массовой долей сульфата цинка 0,1%; 0,25%. Плотность растворов принять равной 1 г/мл.

2) При хранении таблеток анальгина установлено, что константа скорости разложения при 20°C составляет $1,5 \cdot 10^{-9}$ секунд⁻¹. Определите срок хранения таблеток (время разложения 10% вещества) при 20°C.

При изучении любой химической дисциплины значительная роль отводится химическому эксперименту, в процессе выполнения которого студенты учатся наблюдать, анализировать, делать выводы, обращаться с оборудованием и реактивами. Химический эксперимент знаменит не только с химическими явлениями, но и методами химической науки.

Для компенсации утраченной возможности в области формирования практических, в том числе экспериментальных навыков, из-за сокращения часов и объема учебного материала мы разработали факультативный курс «Постановка химического эксперимента», рассчитанный на 24 часа, из которых 4 часа — лекции, 20 часов — лабораторный практикум.

Самостоятельная работа студентов (СРС) представляет собой совокупность аудиторных и внеаудиторных занятий и работ, обеспечивающих успешное освоение образовательной программы высшего профессионального образования в соответствии с требованиями ФГОС ВО.

Основная цель СРС при изучении ХБЭ — закрепить умения работать с химическим текстом, научной информацией, решать типовые расчетные, экспериментальные и профессионально направленные эвристические задачи.

Основными направлениями построения учебного процесса на основе СРС, которые мы используем, являются:

1. Повышение роли самостоятельной работы в ходе аудиторных занятий, которая осуществляется под руководством преподавателя. Главной формой активизации познавательной деятельности студентов мы считаем лекцию, в ходе которой преподаватель излагает основные вопросы, ставит перед студентами задачи и вопросы проблемного поискового характера, на которые они должны подготовить ответы к практическому или лабораторному занятию.

2. Повышение активности студентов при выполнении самостоятельной работы во внеаудиторное время. К видам внеаудиторной самостоятельной работы мы относим следующие: использование виртуальных химических лабораторий; подготовка и написание рефератов с последующей их защитой на занятиях; подготовка презентаций; работа с литературой, подготовка к проблемным лекциям, решение химических задач и тестов разного типа; подготовка к участию в студенческих научно-практических конференциях; подготовка к промежуточному и итоговому контролю.

Эффективность самостоятельной работы студентов зависит от синхронности взаимосвязанной деятельности преподавателя и студента, ведь результат должен удовлетворять обе стороны учебного процесса. Для достижения необходимых результатов мы используем подготовленное нами методическое обеспечение практических занятий, самостоятельной работы студентов.

Таким образом, формирование химических компетенций у студентов фармацевтического факультета как основы их будущего профессионализма, мы осуществляем в ходе профессионально-ориентированного обучения курсу ХБЭ.

Список литературы

1. Коваленко М.И., Ступина М.В. Подготовка будущих инженеров ИТ-профиля в условиях ФГОС // Современная высшая школа: инновационный аспект. 2016. Т. 8. № 2. С. 18–26.

2. Литвинова Т.Н., Темзокова А.В. Химические компетенции, формируемые у студентов фармацевтического факультета в курсе общей и неорганической химии // Актуальные проблемы химического и экологического образования: Сб. научных трудов 62 Всероссийской научно-практич. конференции химиков с международным участием. г. Санкт-Петербург, 15–18 апреля 2015 года. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2015. С. 210–214.

3. Пилипенко С.А., Жидков А.А., Караваева Е.В., Серова А.В. Сопряжение ФГОС и профессиональных стандартов: выявленные проблемы, возможные подходы, рекомендации по актуализации // Высшее образование в России. 2016. № 6. С. 5–15.

4. Темзокова А.В., Литвинова Т.Н. Теоретическая модель профессионально-ориентированного обучения общей и неорганической химии будущих провизоров // Современные проблемы науки и образования. 2017. Режим доступа: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21163> (дата обращения: 17.01.2020).].

УДК 372.854:37.02:373.51

Лямин А.Н.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

Киров, Россия

lyamin.lyaminchemistry2015@yandex.ru

ЛЕКЦИЯ «ВВЕДЕНИЕ В ХИМИЮ ЖИВЫХ СИСТЕМ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Статья посвящена актуальной проблеме оптимизации качества химического образования в медицинском университете. Решением настоящей проблемы является идея гуманитарного обновления процесса обучения химическим дисциплинам студентов специальности «Медицинская биохимия». В статье рассмотрены методологические подходы, дидактические принципы и методические средства обеспечивающие гуманитарное обновление учебной дисциплины «Неорганическая химия» и их практическое использование на примере учебной лекции «Введение в химию живых систем».

Ключевые слова: гуманитарное обновление обучения химии, интегративно-гуманитарный методологический подход, нокологический методологический подход, аксиологический методологический подход, компетентностный методологический подход.

Lyamin A.N.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Kirov State Medical University” of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Kirov region, Kirov*

LECTURE «INTRODUCTION TO THE CHEMISTRY OF LIVING SYSTEMS» FOR MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

The article is devoted to the actual problem of optimizing the quality of chemical education at a medical university. The solution to this problem is the idea of a humanitarian renewal of the process of teaching chemical disciplines to students of the specialty «Medical Biochemistry». The article discusses methodological approaches, didactic principles and methodological tools that ensure the humanitarian renewal of the academic discipline «Inorganic Chemistry» and their practical use on the example of the educational lecture «Introduction to the Chemistry of Living Systems».

Keywords: *humanitarian updating of teaching chemistry, integrative-humanitarian methodological approach, noxological methodological approach, axiological methodological approach, competence-based methodological approach.*

Как много мы знаем, и как мало мы понимаем.

Альберт Эйнштейн

В настоящее время ученые-методисты высшей школы преподаватели учебных дисциплин химического направления в медицинских вузах (Гавронская Ю.Ю., Литвинова Т.Н., Иванова И.С. и др. [1]) отмечают снижение уровня мотивов изучения химии у студентов и, как следствие, затруднения в изучении и низкие результаты освоения этих дисциплин. Эти проблемы, по-видимому, связаны, прежде всего, не с низким базовым уровнем химической подготовки студентов (хотя, отчасти, и этот факт имеет место), но, в большей степени, с непониманием и, следовательно, игнорированием ими химических знаний как фундаментальной основы изучения медицинских дисциплин, и овладения будущей профессией врача, провизора, биохимика-аналитика и др.

Оптимальным решением данной проблемы является гуманитарное обновление обучения химии — процесс и результат синтеза специфического «химического» содержания с содержанием наук о человеке, его истории, культуре, ценностных смыслах, способствующий развитию индивидуальных качеств учащегося посредством использования

«человеческого фактора», без понимания которого учение теряет свой глубинный смысл. Целевой смысл гуманитарного обновления обучения химии заключается в комплексе дидактических мер направленном на актуализацию и востребованность химических знаний непосредственно в процессе обучения, а не потом в будущем, т.к. человек сиюминутно познает мир, культурно развивается, учится, что является основой индивидуализации, профилизации, активной жизненной позиции, свободы выбора, стержнем которой непременно должны быть образованность и осведомленность. В связи с этим, преподавателю химических дисциплин необходимо организовать учебный процесс в интерактивном режиме с использованием следующих методологических подходов:

- интегративно-гуманитарного — формирование интегральной «призмы видения» (объединяющей, системообразующей, синтезирующей...) всего образовательного процесса, в основе которого синтез естественнонаучных и гуманитарных компонентов на базе индивидуально-ценностных смыслов;

- аксиологического — ориентация процесса обучения на индивидуально-ценностные смыслы образования;

- компетентностного — акцент на результат обучения, как способность человека действовать в различных ситуациях;

- нокологического — совокупность общих принципов, системы методов и научных представлений (законов, аксиом) в процессе изучения, описания, проектирования, прогнозирования, преобразования объектов опасности с целью принятия защитных мер, необходимых для обеспечения безопасности человека, общества и природы;

- с использованием дидактических принципов:

- научности — соответствие учебных элементов, выносимых для изучения, современному уровню химических знаний и требование к ним в форме представления информации об общенаучных и частных методах познания химической науки, этот принцип является определяющим в отборе содержания обучения;

- системности — целостная интегративная система методических средств обучения, развития, воспитания; знаний и умений, теории и практики, всех видов учебной деятельности; определяет структуру учебной дисциплины;

- доступности — логическая последовательность изучения материала от простого к динамичному его усложнению в соответствии с психофизическими и умственными возможностями студентов первого курса;

- практической значимости — отбор и усвоение учебного материала с пониманием того, в каких ситуациях получаемые знания и вырабатываемые умения можно применять в жизни, в будущей профессии, либо где эти знания будут необходимы для усвоения других знаний; т.о. у студентов формируется индивидуально-ценностный смысл знаний и умений;

- открытости — возможность всех участников образовательного процесса обмениваться учебной информацией в широкой социальной среде, за счет чего повышается эффективность ее функционирования;

- интерактивности — приоритет активных видов учебной деятельности (изложение учебного материала в форме проблемного диалога, интегративный химический эксперимент, интегральные познавательные задания и др. [2, 3]) с оптимальной долей самостоятельности студентов;

- деловой коммуникации — проблемно-дискуссионные групповые формы решения задач и публичного представления полученных результатов;

- мотивации — активизация мотивирующего действия всех аспектов образовательного процесса.

Лекция «Введение в химию живых систем», согласно рабочей программе, является первым занятием учебной дисциплины «Неорганическая химия» у студентов первого курса Кировского медицинского университета. Согласно выдвинутой проблеме и в соответствии с комплексом мер по ее решению это занятие является смыслообразующим, направленным на актуализацию базовых знаний студентов и введение новых понятий, определяющих смысл дальнейшего изучения химических дисциплин в медицинском университете. Эта идея определяет введение данного занятия в программу учебной дисциплины «Неорганическая химия» при имеющемся дефиците аудиторного учебного времени.

Эпиграф к занятию: «Невежество — величайший недуг человечества» (Вольтер).

Цель данной лекции заключается в понимании студентами ценностной сущности химической компетенции современного врача-биохимика.

Дидактические задачи, решаемые в ходе занятия: актуализация базовых и формирование новых знаний и умений для дальнейшего успешного изучения химических дисциплин в медицинском вузе; формирование мировоззрения, соответствующего уровню развития науки; развитие универсальных учебных действий студентов и мотивация их к изучению химических дисциплин в медицинском университете; по-

нимание роли химии в жизни человека и использование ее продуктов не подвергая угрозе свою жизнь и здоровье, и безопасность окружающих.

Структура лекции:

1. Экспозиция, этап первичной актуализации базовых знаний.

Дидактическая задача: актуализировать базовые понятия для усвоения темы лекции и дальнейшего изучения химических учебных дисциплин.

Краткое содержание: материя и материальность мира, материальные и абстрактные системы, клетка как структурная единица живого организма, живой организм как материальная макроскопическая диссипативная система, развитие понятия «Жизнь» в историческом контексте (Фалес Милетский, Спиноза, Бернар, Энгельс, Шредингер, Опарин, Волькенштейн...), человек как интегральная управляющая система; вывод — изучение, а, следовательно, и лечение человека требует естественно-научных и гуманитарных знаний.

Основные методические средства: проблемное изложение с элементами побуждающего диалога; мультимедиа презентация учебного материала.

Показатель решения задачи: активность внимания и грамотность студентов в ответах на поставленные вопросы и в формулировании вывода.

2. Завязка, этап «вхождения» в тему лекции.

Эпиграф: «Химики — это те, кто на самом деле понимает мир» (Полинг).

Дидактическая задача: актуализировать химические понятия для усвоения темы лекции и дальнейшего изучения химических учебных дисциплин.

Краткое содержание: химический элементарный состав клетки, основные вещества клетки человека (вода, диоксида углерода гидрат, катионы калия, катионы натрия, катионы кальция, гидрокарбонат-анионы, дигидрофосфат-анионы, гидрофосфат-анионы, хлорид-анионы, аминокислоты, белки, липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты), хемосинтез и биосинтез, анаболизм и катаболизм, ассимиляция и диссимиляция, питание и пищеварение, дыхание, энергобаланс организма человека; вывод — функционирование человеческого организма — есть совокупность химических реакций, т.е. это химия клетки человека.

Основные методические средства: проблемное изложение с элементами подводящего диалога; мультимедиа презентация учебного материала.

Показатель решения задачи: активность внимания и грамотность студентов в ответах на поставленные вопросы и в формулировании темы лекции.

3. Основное действие, этап изучения нового материала.

Эпиграф: «Все должно быть изложено так просто, как только возможно, но не проще» (Эйнштейн).

Дидактическая задача: ввести и раскрыть новые химические понятия для усвоения темы лекции и дальнейшего изучения химических дисциплин.

Краткое содержание: биогеохимический цикл воды; озоновый синтез и синтез белка — принципы прохождения «невозможного» процесса, фотосинтез и дыхание — ключевые процессы жизни на Земле; вывод — закономерности химических процессов и условия их осуществления определяют природное существование человеческого организма.

Основные методические средства: проблемное монологическое изложение с элементами беседы; мультимедиа презентация учебного материала.

Показатель решения задачи: активность внимания студентов и их участие в обсуждении проблемы.

4. Развязка, этап первичного закрепления и возможности применения полученных знаний.

Эпиграф: «Можно дать другому разумный совет, но нельзя научить его разумному поведению» (Франсуа де Ларошфуко).

Дидактическая задача: показать возможности применения химических знаний в медицине, мотивировать студентов к осознанному освоению химических дисциплин в медицинском университете.

Краткое содержание: развитие применения природных и синтетических лекарственных средств в историческом контексте от иатрохимии Парацельса до наших дней; направления использования лекарственных средств — лечение, анестезия, профилактика; современные проблемы химиотерапии; современные медицинские материалы; одно из направлений современной химической науки — технологии основанные на принципах биокатализа из опыта живой природы, в том числе и опыта формирования самого фермента, клетки и даже организма, т.е. наука, пролагающая пути принципиально новой технологии, способной стать аналогом живых систем; вывод — химическое образование — базовая компетенция современной медицины.

Основные методические средства: рассказ с элементами беседы; мультимедиа презентация учебного материала; демонстрация современных медицинских материалов и лекарственных средств.

Показатель решения задачи: активное внимание студентов и их комментарии к определению направления современной химии.

5. Рефлексия, этап осознания необходимости полученных знаний в жизни и в учении, мотивация к активному и продуктивному освоению учебной дисциплины «Неорганическая химия».

Эпиграф: «Образование — то, что остается после того, когда забывается все, чему учили» (Эйнштейн).

Дидактическая задача: оценить достижение цели занятия студентами, внести коррективы на будущее.

Краткое содержание: обсуждение общего эпиграфа; вывод — образование — непреложная ценность каждого культурного человека.

Основные методические средства: проблемно-поисковый метод решения поставленной задачи.

Показатель решения задачи: участие и грамотность студентов в комментариях к эпиграфу.

Вводная лекция в курс общей и неорганической химии на первом курсе медицинского университета является активным мотивирующим средством, воспитывает ценностно-смысловое отношение к изучению химических дисциплин в медицинском университете и вызывает положительные эмоции у студентов.

Список литературы

1. Иванова И.С., Попов А.С., Гайковая Л.Г. Особенности разработки ситуационных задач по химии для студентов медицинских вузов [Текст] // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2-3 декабря 2021 год. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. 360 с. С. 281–285.

2. Лямин А. Н. Демонстрационный эксперимент на лекционных занятиях по химии в медицинском университете // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 3 декабря 2020 года / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Ч. 2. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2020. 312 с. С. 281–289.

3. Лямин А.Н. Интегральные познавательные задания в обучении студентов химии в медицинском университете // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2–3 декабря

2021 года / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. 360 с. С. 308–317.

УДК 37.013

Новик И.Р.¹, Пиманова Н.А.¹, Жадаев А.Ю.², Воронина И.А.³

¹ФГБОУ ВО «НГПУ им. К. Минина» (Мининский университет),

²Институт пищевых технологий и дизайна — филиал ГБОУ ВО «Нижегородский государственный инженерно-экономический университет»,

³МБОУ «Школа №129»,

Нижегород, Россия

irnovik@mail.ru, chem-vsem@yandex.ru, jadaew2010@yandex.ru,

voronina.nn@mail.ru

О ПОДГОТОВКЕ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ХИМИЯ ДЛЯ ЛЮБОЗНАТЕЛЬНЫХ»

Ранняя профилизация обучающихся в ходе реализации программы дополнительного образования «Химия для любознательных» с использованием профориентационных мероприятий естественнонаучной и медицинской направленности необходима для сознательного выбора соответствующего профиля дальнейшего обучения в условиях непрерывности и преемственности образования.

Проводимая нами работа является первым этапом в подготовке кадров для медицинского и естественнонаучного профилей подготовки.

Ключевые слова: *ранняя профилизация, профориентационные мероприятия, выбор профиля дальнейшего образования, непрерывность и преемственность образования.*

Novik I.R.¹, Pimanova N.A.¹, Zhadaev A.Yu.², Voronina I.A.³

¹Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University (Minin University),

²Institute of food technologies and design — branch of the Nizhny Novgorod state university of engineering and economics,

³School № 129

Nizhny Novgorod, Russia

e-mail: irnovik@mail.ru, chem-vsem@yandex.ru,

jadaew2010@yandex.ru, voronina.nn@mail.ru

ABOUT THE PREPARATION AND IMPLEMENTATION OF THE PROGRAM OF ADDITIONAL EDUCATION «CHEMISTRY FOR THE CURIOUS»

Early profiling of students during the implementation of the program of additional education «Chemistry for the curious» with the use of career guidance measures of natural science and medical orientation is necessary for the conscious choice of the appropriate profile of further education in the conditions of continuity and continuity of education. Our work is the first stage in the training of personnel for medical and natural science training profiles.

Keywords: *early profiling, career guidance measures, choice of further education profile, continuity and continuity of education.*

В современных нормативных документах, в том числе в Стратегии инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года, много внимания уделяется развитию личности в социуме, формированию инновационного типа личности, которая готова саморазвиваться и активно включаться в процесс общественного развития. В настоящее время государство ставит целью формирование готовой к труду личности [13]. В связи с этим учителям-предметникам совершенно необходимо подводить современных школьников к осознанному выбору будущей профессии, т.е. заниматься вопросами ранней профилизации и соответствующей половым и возрастным особенностям профориентации подрастающего поколения [6, 7].

Профилизация в нашей трактовке [6] представляет единство процессов дифференциации и индивидуализации обучения, определяющее возможности более полного учета интересов, склонностей и способностей учащихся, способствующее формированию у них профессионально-личностных качеств и стремлению к получению дальнейшего обра-

зования и востребованной в современных условиях профессии, актуальной для самой личности, ее семьи, общества и государства в целом.

Теоретико-методологические и методические основы концепции современного профильного обучения представлены в работах А.В. Баранникова, В.А. Болотова, В.И. Блинова, А.Г. Каспржака, К.Г. Митрофанова, Т.Г. Новиковой, М.А. Пинской, Е.Л. Рачевского, С.В. Суматохина, В.М. Филиппова, И.Д. Фрумина, И.Д. Чечель и др. [2, 4, 6].

Ранняя профилизация обучающихся включает систему мероприятий, которые обеспечивают привитие им интереса к сфере какой-либо профессиональной деятельности, развитие у них широкого кругозора, приучение основам саморефлексии и использования различных инструментальных средств (форм, методов и технологий работы с информацией, а также объектами материальной и нематериальной культуры) [9, 12], способствуя осознанию необходимости дальнейшего образования для включения в профессиональную деятельность.

Четко спланированная система занятий по программам дополнительного образования (ПДО), учитывающая непрерывность и преемственность в системе образования, поспособствует решению ряда *проблем* [2]:

1) непонимание обучающимися своих индивидуальных особенностей, возможностей, потребностей;

2) неумение проектировать и реализовывать индивидуальные образовательные программы (ИОМ) [1];

3) затруднение в выборе выпускником основной школы профиля дальнейшего обучения, а также будущей профессии;

4) неготовность к профессиональной деятельности, неимение представлений о рынке труда, конкурентноспособности, развитии экономики и социальной сферы своего региона проживания и Российской Федерации в целом [5, 8–11].

Следовательно, основная *проблема*, по нашему мнению, заключается в неготовности школьников к *самоопределению* и связанному с ним *проектированию* и *планированию* своего ИОМ.

Итак, необходимо создание условий для успешной профориентации учащихся, начиная с начальной школы, формирования у них способностей соотносить свои индивидуально-психологические особенности и возможности с требованиями выбираемой профессии. Получение прогнозируемых результатов в данном случае будет достигнуто при условии организации регулярных занятий по профилизации, построение учебно-воспитательного процесса на основе системно-деятельностного подхода.

С целью ранней профилизации обучающихся, их самоопределения и выбора ими профиля дальнейшего обучения, нами подготовлена программа дополнительного образования «Химия для любознательных» для учащихся начальной школы. Апробация программы проходила в 2021–2022 гг на базе МБОУ «Школа № 129» и ЧУ СОШ «Ор Авнер». В исследовании приняли участие учащиеся 1-го–4-го классов.

Объект исследования: внеурочная профориентационная работа с учащимися младшего школьного возраста.

Предмет исследования: процесс организации ранней профессиональной ориентации у учащихся начальной школы.

Цель исследования: разработка и проведение кружковых мероприятий с элементами химии в начальной школе для обеспечения ранней профилизации обучающихся.

Гипотеза: если внедрить в обучение учащихся начальной школы химический кружок с элементами химии в качестве профориентационного курса, то это, возможно, будет способствовать развитию ранней профилизации.

Задачи исследования:

1. Изучить и проанализировать особенности организации профориентации младших школьников в психолого-педагогической и методической литературе.

2. Разработать и апробировать кружок с элементами химии «Химия для любознательных» для учащихся младшего школьного возраста.

3. Определить уровень сформированности представлений у младших школьников о мире профессий на разных этапах педагогического эксперимента.

4. Проанализировать полученные результаты

Цель программы: развить познавательные способности обучающихся на основе создания разнообразных впечатлений о мире профессий, связанных с химией.

Задачи программы:

Образовательные: расширить знания учащихся по биологии и экологии; ввести ряд основных химических понятий, необходимых для осознания и решения экологических проблем современности; сформировать общие и экспериментальные умения учащихся; научить школьников проектировать свою деятельность; предоставить информацию о мире профессий и профессиональной ориентации; ознакомить обучающихся с природными задатками человека и условиями их развития; выявить склонности обучающихся и преобразовать их в способности; ознакомить обучающихся с актуальными на рынке труда профессиями, понятием конкурентоспособности.

Развивающие: развить у учащихся способности самостоятельно работать с разнообразными информационными источниками; содействовать развитию мышления, внимания, памяти; формировать коммуникативную компетенцию, умение представлять результаты своей работы; раскрывать творческие способности учеников; выявлять совместно с обучающимися последствия ошибки в выборе профессии.

Воспитательные: воспитывать ответственное отношение к природе, формировать экологическую культуру; совершенствовать умение работать в коллективе; способствовать пониманию актуальности современных проблем биологии, химии, экологии; выработать навыки самопрезентации как залога начала успешной трудовой деятельности.

Программа ПДО базируется на основных дидактических принципах (научности, доступности, наглядности, системности, систематичности и последовательности, демократичности, унификации, безопасности, успешности, связи с жизнью) [7].

Программа кружка направлена на расширение знаний о мире профессий и формирование интереса к познанию мира труда, через организацию разнообразной досуговой, исследовательской и трудовой деятельности; расширение первоначальных представлений о роли труда в жизни людей, о мире профессий и предоставление возможности обучающимся «примерить на себя различные профессии» в игровой ситуации [3, 8]; развитие мотивации к учебе и труду через систему активных методов; выявление общих тенденций в развитии способностей ребенка в совместной деятельности с родителями и педагогами; развитие творческих способностей детей в процессе знакомства с профессиями.

Планируемые результаты освоения курса

Личностные: развитие мотивов учебной деятельности и формирование личностного смысла учения; развитие навыков сотрудничества со взрослыми сверстниками в разных социальных ситуациях; формирование установки на безопасный, здоровый образ жизни, наличие мотивации к творческому труду, работе на результат.

Метапредметные: формирование умения планировать, контролировать и оценивать учебные действия в соответствии с поставленной задачей; готовность слушать собеседника и вести диалог; овладение начальными сведениями о сущности и особенностях объектов, процессов и явлений действительности.

Предметные: усвоение первоначальных сведений о сущности и особенностях профессий; владение базовым понятийным аппаратом (доступным для осознания младшим школьником), необходимым для

дальнейшего образования в области естественно-научных и социальных дисциплин.

В результате изучения курса, обучающиеся **должны знать**: наиболее распространенные виды профессий; сознавать свои личные особенности, интересы и склонности; получить и уметь использовать информацию о различных профессиях.

Содержательная часть представлена в таблице 1.

Таблица 1. Учебно-тематический план раздела «Химия в профессиях»

№ п/п	Название раздела	Число часов	В том числе:	
			Теоретический блок	Практический блок
1	Вводное занятие	2	1	1
2	Ознакомление с кабинетом химии и изучение правил техники безопасности	1	1	-
3	Знакомство с лабораторным оборудованием	1	1	-
4	Химия в быту	2	1	1
5	Личностные качества и способности	1	1	-
6	Химия для художника	2	1	1
7	Химия в профессии учителя	5	1	4
8	Химия в профессии врача	3	1	2
9	Химия в профессии фармацевта	2	1	1
10	Химия в профессии косметолога	3	1	2
11	Химия в профессии повара	2	1	1
12	Химия в профессии эколога	5	1	4
13	Химия в профес-	2	1	1

	сии технолога			
14	Итоговое занятие	2	1	1
	ИТОГО	33 + 1	14	19

Примерное содержание некоторых уроков темы 4 из раздела «Химия в профессиях» курса «Химия для любознательных» приведено ниже в табл. 2.

Таблица 2. Тема 4. Химия в профессии врача (3 часа)

Блок	Теоретический	Практический
Содержание программы	Знакомство с профессией врача и значением химии в ней. Значение профессии, востребованность в профессии, важность профессии. Специальности врачей. Выдающиеся врачи-нижегородцы. Способности, необходимые врачу. Химия для врача. <i>Демонстрация видео «Химия в медицине».</i>	Лабораторная работа № 3. Химические опыты из аптечки: опыт 1. Лечение раны; опыт 2. Использование разных веществ в медицине; опыт 3. Анальгиновый «хамелеон»; опыт 4. Разложение аспирина; опыт 5. Реакция с парацетамолом; опыт 6. Реакции перманганата калия в разных средах; опыт 7. Реакция с иодидом калия пероксида водорода.

Итак, в начальной школе в ходе занятий по ПДО «Химия для любознательных» с помощью химического эксперимента как метода и средства обучения происходит привитие интереса к естественным наукам: химии, биологии, экологии; идет формирование любви к учебе и уважения к людям труда; изучение информации по разным профессиям, связанным с химией, для ознакомления; школьники обучаются основам проектной деятельности. Кроме того, на занятиях ведется изучение интересов, склонностей, типов темперамента учеников, важных для той или иной ценной для общества профессии, с привлечением классного руководителя и психолога. В ходе реализации ПДО подчеркивается значимость трудовой деятельности, идет воспитание чувства ответственности за свою работу.

Список литературы

1. Беляева Т.К., Новик И.Р., Воронина И.А. Использование групповых и индивидуальных образовательных маршрутов в работе с одаренными учащимися // Проблемы современного педагогического образования. Сер.: Педагогика и психология. Сб. науч. трудов: Ялта: РИО ГПА. 2018. Вып. 58. Ч. 2. С. 33–37.
2. Воронина И.А., Новик И.Р., Мичурина А.С. О профориентационной программе «Химия в моей будущей профессии» для девятиклассников // Проблемы современного педагогического образования. Сер.: Педагогика и психология. Сб. науч. трудов: Ялта: РИО ГПА. 2018. Вып. 59. Ч. 3. С. 191–194.
3. Игры — обучение, тренинг, досуг... / Под ред. В.В. Петрусинского. М.: Новая школа, 2004. 368 с.
4. Аленкина О.А. Классные часы по профориентации школьников: учебно-методическое пособие / под ред. Т.В. Черниковой. М.: Планета, 2012.
5. Климов Е.А. Как выбрать профессию: Кн. для учащихся. М. 2000.
6. Новик И.Р., Воронина И.А., Черепанов С.А. Ранняя профилизация как первый этап подготовки кадров для медицинских вузов и факультетов естественнонаучного профиля // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. СПб: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. 2021. С. 317–324.
7. Новик И.Р., Козлов А.В., Жадаев А.Ю. Об особенностях организации студенческих кружков в педагогическом вузе // Проблемы современного педагогического образования. Сер.: Педагогика и психология. Сб. науч. трудов: Ялта: РИО ГПА. 2021. Вып. 70. Ч. 3. С. 88–91.
8. Пряжников Н.С. Игровые профориентационные упражнения. Методическое пособие. М.: «Институт практической психологии»; Воронеж: НПО «МОДЭК». 2007.
9. Пряжников Н.С. Профессиональное и личностное самоопределение. М.: «Институт практической психологии». Воронеж: НПО «МОДЭК». 2006. 256 с.
10. Путь к успеху. Информационно-справочный материал. Надым: ЯНАО. ГУ ЦЗН, 2012. 16 с.
11. Рувинский Л.С., Хохлов С.И. Как воспитывать волю и характер: Кн. для учащихся. М. 2006.

12. Технология. Профориентация: Тесты / Авт.-сост. И.П. Арефьев. М.: НИЦ ЭНАС, 2005. 96 с.

13. Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» № 273-ФЗ от 29.12.2012 в последней действующей в 2017 году редакции от 29 июля 2017 г.

УДК 372.854

Орлова И.А.¹, Безродина Н.А.^{1,2}, Корсунова Л.С.³

¹ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена»,

²СПбГБПОУ «Медицинский техникум № 2»,

³ГБОУ школа «Тутти»

Санкт-Петербург, Россия

iaorlova12@mail.ru,

natachab98@gmail.com,

ls.korsunova@gmail.com

ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНСКОГО ТЕХНИКУМА НА УРОКАХ ХИМИИ

Современный рынок труда требует не просто теоретически подготовленного специалиста, а человека, способного решать практические задачи. В статье речь идет о разработке/отборе и реализации практико-ориентированного вариативного компонента содержания дисциплины «Химия», разных форм познавательных заданий по химии, химического эксперимента профессиональной направленности.

Ключевые слова: профессиональная компетентность, практико-ориентированное профессионально направленное обучение химии в медицинском техникуме.

Orlova I.A.¹, Bezrodina N.A.^{1,2}, Korsunova L.S.³

¹*The Herzen State Pedagogical University of Russia*

²*St. Petersburg State Budgetary Professional Educational Institution
«Medical College No 2»*

³*State budgetary educational institution school «Tutti»
St. Petersburg, Russia*

FORMATION OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF MEDICAL COLLEGE STUDENTS AT CHEMISTRY LESSONS

The modern labor market requires not just a theoretically trained specialist, but a person who is able to solve practical problems. The article deals with the development / selection and implementation of a practice-oriented variable component of the content of the discipline "Chemistry", various forms of cognitive tasks in chemistry, a chemical experiment of a professional orientation.

Keywords: *professional competence, practice-oriented vocational training in chemistry in a medical college.*

Модернизация среднего профессионального образования предполагает обновление прежде всего целей и содержания программ учебных дисциплин.

Современный рынок труда диктует необходимость усиления практико-ориентированной составляющей учебного процесса. Сущность практико-ориентированного обучения заключается в построении учебного процесса на основе единства эмоционально-образного и логического компонентов содержания, приобретении новых знаний и формировании практического опыта их использования при решении жизненно важных задач.

В медицинском техникуме № 2 базовая дисциплина «Химия» входит в состав основной образовательной программы «Сестринское дело», изучается на первом курсе в течение всего учебного года (184 ч.). Содержание программы дисциплины «Химия» соответствует содержанию предмета «Химия» для 10–11 классов общеобразовательной школы.

Программа учебной дисциплины «Химия» разработана в соответствии с ФГОС СОО. В рамках ФГОС СОО важнейшими планируемыми предметными результатами, в том числе, являются:

1) понимание возрастающей роли естественных наук и научных исследований в современном мире, постоянного процесса эволюции научного знания;

- 2) овладение научным подходом к решению различных задач;
- 3) овладение умением сопоставлять экспериментальные и теоретические знания с объективными реалиями жизни;
- 4) овладение экосистемной познавательной моделью и ее применение в целях прогноза экологических рисков для здоровья людей, безопасности жизни, качества окружающей среды.

Различные аспекты практико-ориентированного обучения химии в средней и высшей школе отражены в работах М.А. Ахметова, Э.Г. Злотникова, Н.Е. Кузнецовой, Т.Н. Литвиновой, В.М. Назаренко, М.С. Пак, А.В. Ефимова, И.А. Орловой, О.Г. Роговой, С.Б. Шустова и многих других [1].

Как показали результаты анкетирования, студенты-первокурсники испытывают сложности при освоении дисциплины и отмечают следующие основные причины:

- химия относится к трудным предметам, перегруженным теоретическим материалом;
- недостаточный уровень теоретической и экспериментальной подготовки;
- значительный объем самостоятельной работы;
- отсутствие осознания ближайших и перспективных целей изучения химии, теоретической и практической значимости знаний и умений по химии.

Проведенный анализ учебной программы, учебника под редакцией Н.Е. Кузнецовой выявил противоречие между необходимостью организации профессионально направленного практико-ориентированного образовательного процесса и преимущественно теоретическим характером процесса обучения химии.

К основным задачам профессионально значимого практико-ориентированного обучения химии относим:

- формирование и развитие познавательного интереса, создание условий для расширения и углубления знаний по химии, мотивации к овладению профессией;
- иллюстрация и конкретизация учебного материала, осознанное усвоение учебного материала;
- контроль и оценка учебной деятельности;
- формирование и развитие критического мышления;
- формирование функциональной грамотности;
- приобретение жизненного и профессионального опыта.

Для повышения эффективности учебно-воспитательного процесса обучения химии нами разрабатываются и реализуются практико-ориентированные *вариативный компонент содержания, познаватель-*

ные задания по химии, *химический эксперимент* профессиональной направленности.

Анализ учебных программ дисциплин общеобразовательного (химия, биология) и профессионального циклов показал высокую профессиональную значимость следующих понятий курса химии, что необходимо учитывать при разработке содержания занятий по химии: белки [2], жиры, углеводы, глюконат кальция, эфиры, бензойная кислота и ее соль, окисление, гидролиз, спиртовое и молочнокислое брожение и многие др. Например, при изучении жиров [3] обучающиеся узнают о химических, физико-химических методах получения маргарина и рафинированного масла в пищевой промышленности, биологической ценности натуральных животных и растительных жиров. В качестве творческого домашнего задания предлагаем проанализировать надпись на упаковках жиросодержащих пищевых продуктов (растительное и сливочное масла, маргарин, майонез), отметить маркеры, свидетельствующие об их высокой биологической ценности или о недопустимости использования в пищевом рационе; подготовить краткое сообщение о полезных свойствах и применении в медицинской практике натурального жира, растительных масел. После изучения химических свойств веществ обсуждаем правила их безопасного использования / замены в быту / в лаборатории / в профессиональной деятельности, акцентируем внимание на мерах по оказанию доврачебной помощи в случае химических ожогов, при отравлении некоторыми веществами, на методах идентификации веществ в медицинских лабораториях.

Нами разрабатываются и применяются также следующие формы *практико-ориентированных познавательных заданий профессиональной направленности*: задачи (ситуационные, контекстные, экспериментальные), тесты, вопросы, упражнения, исследовательский эксперимент, творческие задания. Например, при изучении галогенов студентам предлагается ответить на вопрос: какие свойства хлора лежат в основе его применения в качестве боевого отравляющего вещества? Предложите состав смеси, применяемой в лаборатории в случае отравления хлором. Ответ обоснуйте.

Химический эксперимент профессиональной направленности позволяет:

- охарактеризовать некоторые соединения, представляющие опасность для человека, растительного и животного мира (щелочи, кислоты, соединения тяжелых металлов, спирты и др.);
- продемонстрировать ряд методов анализа жидкостных сред организма;

– продемонстрировать губительное действие веществ-загрязнителей на биоту, на здоровье человека (опыт «Курильщик» и др.);

– продемонстрировать некоторые методы и приемы ограничения, предотвращения или ликвидации последствий выбросов вредных веществ в биосферу, на организм человека (опыты с активированным углем и др.);

– показать пути обеспечения химической безопасности в повседневной жизни, например, путем замены средств бытовой химии, вызывающих аллергические реакции, на продукцию пищевой промышленности (сода, уксус и др.).

Обучающиеся постепенно приобретают навыки прогнозирования опасных ситуаций, опыт по предупреждению, уменьшению или ликвидации последствий воздействия вредных веществ в конкретной жизненной, но безопасной учебной ситуации с правом на ошибку и ее исправление, опыт осознанного использования веществ и материалов медицинского назначения, уверенность в правильном выборе профессии.

Профессионально направленное практико-ориентированное обучение химии является важным звеном в формировании у обучающихся медицинского техникума системы профессионально значимых знаний и умений, а также опыта практической деятельности, ценностных отношений, составляющих основу профессиональной компетентности.

Список литературы

1. Пак М.С., Орлова И.А. Комплексная безопасность жизнедеятельности при обучении химии // Химия в школе. 2015. № 2. С. 40–44.

2. Орлова И.А., Сямтомова О.В., Лобанова О.А. Из опыта изучения белков. Текст: непосредственный // Химия в школе. 2020. № 9. С. 26–32.

3. Орлова И.А., Корсунова Л.С. Занятие по теме «Жиры: польза или вред?» // Биология в школе. 2013. № 9. С. 31–35.

УДК 378.14

Пиланова Н.А.¹, Гуленова М.В.², Пискунова М.С.², Жданович И.В.²

¹ФГБОУ ВО «НГПУ им. К. Минина» (Мининский университет),

²ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород, Россия

chem-vsem@yandex.ru, gulmv@rambler.ru,

pimar@citydom.ru, jiv62@list.ru

ЦИФРОВИЗАЦИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

В статье описан опыт применения цифровизации в преподавании химических дисциплин студентам лечебного и педиатрического факультетов Приволжского исследовательского медицинского университета. Рассмотрены особенности организации процесса изучения дисциплин «Общая химия» и «Биоорганическая химия» с применением электронной образовательной среды университета.

Ключевые слова: электронное обучение, дистанционное обучение, электронная образовательная среда, LMS Moodle.

Pimanova N.A.¹, Gulenova M.V.², Piskunova M.S.², Zhdanovich I.V.²

¹Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University,

²Privolzhsky Research Medical University

Nizhny Novgorod, Russia

DIGITALIZATION OF CHEMICAL EDUCATION AT THE PRIVOLZHISKY RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

The article describes the experience of using digitalization in teaching chemical disciplines to the students of the Privolzhsky Research Medical University of the Faculties of Medicine and Pediatrics. The features of the organization of the studying process the disciplines «General Chemistry» and «Bioorganic chemistry» using the electronic educational environment of the university are considered.

Keywords: e-learning, distance learning, electronic educational environment, LMS Moodle.

В настоящее время цифровизация образовательного процесса стала обязательным элементом учебного процесса в любом ВУЗе. Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ) применяет электронные образовательные ресурсы (ЭОР) и в условиях очного

обучения студентов. Использование цифровых программ образования, развитие онлайн-платформ и осуществление обучения на них способствует развитию у будущих медицинских работников необходимых информационно-коммуникационных компетенций для будущей профессиональной деятельности [1].

На первом курсе студенты лечебного и педиатрического факультетов изучают такие дисциплины, как: «Химия», «Биоорганическая химия». В первом семестре химическая дисциплина включает в себя основы общей химии, химию элементов Периодической системы Д.И. Менделеева, а во втором — основы биоорганической химии. Объем аудиторной нагрузки, отведенный на освоение данных дисциплин, не позволяет глубоко и подробно изучить все темы курса. А в этом есть острая необходимость, так как большая часть студентов, поступивших на первый курс, имеют недостаточную подготовку по дисциплине «Химия», так как их знания ограничиваются объемом, необходимым для сдачи Единого государственного экзамена (ЕГЭ) [2].

Студентам приходится самостоятельно разбираться с учебным материалом дисциплины «Химия», который является достаточно сложным и объемным. Недостаточное понимание материала курса общей химии отражается в дальнейшем на освоении дисциплины второго семестра — «Биоорганическая химия». А впоследствии, трудности наблюдаются и при изучении смежных и специализированных дисциплин.

Высшее образование построено на преемственности преподавания дисциплин учебного плана. В медицинском вузе важно уделять этому особое внимание. Выпускники по окончании вуза должны быть высококвалифицированными специалистами в своей области, обладать широкой предметной базой и уметь применять свои знания для решения профессиональных задач.

В определенной мере, решить проблему нехватки времени освоения химических дисциплин помогает цифровизация процесса обучения. В ПИМУ для этого активно используется платформа LSM Moodle. Здесь размещаются электронные учебно-методические курсы (ЭУМК), согласно учебному плану лечебного и педиатрического факультетов. Каждый ЭУМК содержит несколько разделов: инструкционный, содержательный (делится на темы, по которым ведется изучение материала), информационный и контрольный. Материал по разделам распределяется согласно программе дисциплине, что позволяет преподавателю соблюдать логичность и правильность усвоения материалов курса. Для организации эффективной работы используются различные элементы и ресурсы ЭУМК. Наиболее удобными и продуктивными

можно назвать видео-лекция, задание, страница, тест, видеоконференция BigBlueButton. Хочется остановить на основных положительных функциях данных элементов и ресурсов, которые способствуют более глубокому освоению теоретического материала дисциплины «Химия» и «Биоорганическая химия».

Элемент «Лекция» позволяет не только транслировать теоретический материал темы, но и проводить проверку усвоения материала. При составлении лекции преподаватель может составить контрольные вопросы по содержанию лекции, с помощью которых студенты проверяют уровень усвоения материала лекции.

С помощью элемента «Задание» можно проводить проверку знания теоретического материала, тем самым освобождая время на аудиторных занятиях для решения практических заданий.

Ресурс «Страница» позволяет представить на примерах варианты решения различных задач и упражнений по темам курса. Этот элемент предшествует элементу «Задание» и дает возможность студентам подготовиться к его выполнению.

Элемент «Тест» — наиболее эффективный и удобный элемент ЭУМК, который позволяет быстро (для преподавателя) проверить уровень знаний обучающихся. Тесты можно создавать по каждой теме, а также в контрольном разделе для итоговой проверки знаний студентов. Вопросы в тесте могут быть разного типа: множественный выбор, короткий ответ, числовой ответ и др.

Наличие элемента «Видеоконференция BigBlueButton» дает возможность проводить консультации со студентами вне аудитории в свободное время.

Информационный раздел ЭУМК позволяет разместить для поддержки образовательного процесса различные информационные материалы: рабочая программа дисциплины, электронные учебники, учебные пособия, лабораторные практикумы и другие материалы для организации самостоятельной работы, разработанные преподавателями кафедры.

С литературой центральных изданий студенты могут познакомиться на цифровых ресурсах научной библиотеки университета, а именно электронные библиотечные системы («Консультант студента» для высшего и среднего образования, электронная медицинская библиотека (ЭМБ) «Консультант врача», электронно-библиотечная система (ЭБС) «ЮРАЙТ», ЭБС IPRbooks, профильные научно-образовательные и профессиональные порталы, сайты и базы данных (БД), размещенные в сети Интернет, в числе которых БД Social Sciences Ebook Subscription, БД EastView, БД Scopus, коллекция меди-

цинских учебников на французском языке Elsevier Masson, Федеральной электронной медицинской библиотеки, медицинские электронные журналы открытого доступа [3].

Специфика освоения дисциплин «Химия» и «Биоорганическая химия» предполагает выполнение большого количества лабораторных работ для развития практических умений студентов выполнять различные манипуляции. Визуализация играет особую роль в приобретении знаний будущим врачом. Использование LSM Moodle позволяет обеспечить достаточно высокий уровень освоения теоретического материала химических дисциплин и освободит время на проведение лабораторных работ в аудитории, что будет способствовать развитию практических умений и навыков у студентов.

Система информационно-коммуникационного обучения стала полезным дополнением реализации образовательного процесса в очном формате. Многообразие информационно-коммуникационных технологий и средств организации учебного процесса в целом способствует успешному освоению образовательной программы по химии в медицинском ВУЗе.

Список литературы

1. Лазаренко В.А., Калуцкий П.В., Дремова Н.Б., Овод А.И. Адаптация высшего медицинского образования к условиям цифровизации здравоохранения // Высшее образование в России. 2020. Т. 29. № 1. С. 105–115.

2. Яровая М.А., Королева И.П. Специфика преподавания химии студентам медицинского вуза в рамках нового образовательного стандарта // Международный журнал экспериментального образования. 2012. № 4–2. С. 292–294. URL: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4069> (дата обращения: 17.09.2022).

3. Авачева Т.Г., Кадырова Э.А. Опыт внедрения e-learning и профессионально-ориентированных IT-технологий в образовательный процесс в медицинском университете// Медицинское образование и профессиональное развитие. 2021. Т. 12. № 2. URL: [https://www.rosmedobr.ru/journal/2021/opyt-vnedreniya-e-learning-i-professionalno-orientirovannykh-it-tehnologiy-v-obrazovatelnyy-protse/?sphrase_id=8359](https://www.rosmedobr.ru/journal/2021/opyt-vnedreniya-e-learning-i-professionalno-orientirovannykh-it-tehnologiy-v-obrazovatelnyy-protse/) (дата обращения: 17.09.2022).

УДК 378:372.854

Фофонова Н.В., Попов А.С., Иванова И.С.
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
fofonova.nellia@mail.ru

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЕГЭ ПО ХИМИИ ЗА 2019–2022 ГОДЫ И ПРОБЛЕМ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

В статье дан разбор результатов ЕГЭ по химии за 2019–2022 гг. и внесенных изменений в задания в этот период. Приводится сравнительный анализ выявленного уровня знаний по химии первокурсников 2022–2023 у.г. на входном контроле и знаний, умений, которые студенты показывают в течение первого семестра на практике. Выявлены взаимосвязи между успешным усвоением материала по химии и вариантом поступления в вуз: по результатам ЕГЭ по химии, биологии или экзамена по физиологии и анатомии человека.

Ключевые слова: *ЕГЭ по химии, входной контроль, сравнительный анализ.*

Fofonova N.V., Popov A.S., Ivanova I.S.
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
St. Petersburg, Russia

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE UNIFIED STATE EXAM IN CHEMISTRY FOR 2019–2022 AND THE PROBLEMS OF TEACHING CHEMISTRY AT A MEDICAL UNIVERSITY

The article provides an analysis of the results of the Unified State Exam in chemistry for 2019–2022 and the changes made to the tasks during this period. A comparative analysis of the revealed level of knowledge in chemistry of first-year students in 2022–2023 at the entrance control and the knowledge and skills that students show during the first semester in practice is given. The interrelations between the successful assimilation of the material in chemistry and the option of admission to the university are revealed: according to the results of the Unified State Exam in chemistry, biology or the exam in human physiology and anatomy.

Keywords: *unified state exam in chemistry, testing in chemistry, comparative analysis.*

В соответствии с правилами поступления в вузы Минздрава РФ в 2022 году [4] абитуриентам, имеющим законченное среднее медицинское образование, была предоставлена возможность поступления по результатам «внутреннего» экзаменационного компьютерного тестирования по дисциплинам физиология человека, анатомия человека и русский язык. Вместе с тем, дисциплина «Химия» для всех специальностей и направлений подготовки в медицинском вузе, согласно ФГОС3++, относится к обязательной части Блока 1 «Дисциплины (модули)» основной профессиональной образовательной программы. Следовательно, для всех направлений подготовки медицинских кадров (уровень образования высшее — специалитет), изучение дисциплины является обязательным. Студент в течение 1 года обучения должен получить знания, уметь и владеть навыками в соответствии с компетенциями, основной тезис которых можно сформулировать «Владеть алгоритмом основных физико-химических и иных естественнонаучных методов исследований при решении профессиональных задач».

Целью нашей работы стал сравнительный анализ успехов и проблем, с которыми столкнулись студенты-медики 1-го года обучения, в связи с тем — сдавали они ЕГЭ по химии или нет.

Единый государственный экзамен по химии относится к числу экзаменов по выбору. Содержание КИМ ЕГЭ по химии определяется на основе ФГОС среднего общего образования и ориентировано на контроль знаний как базового, так и профильного уровня. Ким ЕГЭ состоит из двух частей и включает в себя вопросы трех уровней сложности. Первая часть КИМ ЕГЭ 2022 года проверяла знания базового уровня сложности (вопросы 1–7, 10–15, 18–21, 26–28) и знания повышенного уровня сложности (вопросы 8, 9, 16, 17, 22–25), вторая часть КИМ включала в себя задания высокого уровня сложности (задания 29–34). Ким ЕГЭ 2021 года включал на один вопрос базового уровня сложности больше — в 2022 году исключено задание 6 (по нумерации 2021 г.), так как знание химических свойств простых веществ и оксидов, теперь проверяется в заданиях 7 и 8. Поэтому в 2022 году максимальный первичный балл составлял 56 баллов (36 баллов — первая часть ЕГЭ, 20 баллов — вторая) [3], в 2021 году максимальный балл был выше и составлял 58 баллов (38 балла первая часть, 20 баллов вторая) [2]. В соответствии с ФГОС, каждое задание строилось таким образом, чтобы проверить не только знание основ неорганической, органической и общей химии, но и освоение обучающимися универсальных учебных действий — умение анализировать формулировки текста задания, преобразовывать информацию из одной формы в другую (таблица, схема, график), выявлять причинно-следственные связи,

обобщать информацию и делать выводы. Средний балл ЕГЭ по химии в 2021 году составлял 54,03 балла [2], в 2022 году — 53,8 балла [3], что сопоставимо с результатами экзамена 2020 и 2019 годов. При этом за последние два года появилась тенденция к разделению экзаменуемых на две группы: плохо подготовленных к экзамену и подготовленных отлично (табл. 1).

Таблица 1. Результаты ЕГЭ 2019–2022 [по 2, 3 с доработкой]

Год	Средний тестовый балл	Диапазон тестовых баллов				
		0–20	21–40	41–60	61–80	81–100
2019	55,55	7,33%	16,08%	34,11%	32,13%	10,98%
2020	54,49	9,01%	16,49%	34,06%	26,96%	14,35%
2021	54,03	10,05%	14,49%	34,65%	28,48%	12,33%
2022	53,8	11,70%	20,83%	25,17%	27,30%	15,00%

В 2021 году 100 баллов набрали 556 человек, в 2022 — 691 человек. Количество учащихся, не перешедших минимальный порог в этом году, примерно осталось на уровне прошлого года. Представленные результаты ЕГЭ можно объяснить разницей в объеме учебных часов химии в школе. У старшеклассников, изучавших химию на профильном и углубленном уровне, нагрузка по предмету варьирует от 4 до 8 учебных часов в неделю, тогда как у изучавших на базовом уровне — 1–2 часа в неделю.

В 2022 году достаточно часто участники экзамена ошибались в ответах на первый вопрос [3], показав, прежде всего, непонимание значения некоторых слов и неумение читать и анализировать текст. Например, в задании требовалось из предложенного перечня элементов выбрать те, которые в основном состоянии имеют одинаковую электронную конфигурацию внешнего энергетического уровня. Учащихся подводила читательская грамотность, и они вместо «одинаковой» электронной конфигурации выбирали «сходную». В 2021 году таких ошибок не было, но не было и таких вопросов.

Следующей распространенной ошибкой этого года и прошлых лет были вопросы, проверяющие характерные химические свойства простых и сложных веществ. Наиболее сложным моментом здесь традиционно является тема «Амфотерность». В разные годы номер этого задания варьирует от № 6 до № 9, приведем пример такого задания из КИМа 2021 года:

Установите соответствие между исходными веществами и продуктом(-ами), который(-е) образуется (-ются) при взаимодействии этих

веществ: к каждой позиции, обозначенной буквой, подберите соответствующую позицию, обозначенную цифрой:

ИСХОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА:

А) Zn и KOH (при сплавлении)

Б) ZnSO₄ (изб.) и KOH

В) ZnO и KOH (р-р)

Г) ZnSO₄ и KOH (изб.)

ПРОДУКТ(Ы) РЕАКЦИИ:

1) K₂ZnO₂ и H₂O

2) K₂[Zn(OH)₄] и H₂

3) K₂[Zn(OH)₄] и K₂SO₄

4) Zn(OH)₂ и K₂SO₄

5) K₂ZnO₂ и H₂

6) K₂[Zn(OH)₄]

Средний процент выполнения задания на эту тему составляет 47%, среди ребят со слабой подготовкой (которых с каждым годом все больше) — около 9% [3]. Причина такого результата — теме «Амфотерность» в курсе 8-го класса уделяется 1 час, в 9-м классе тоже один час (тема «Алюминий»), в 10-м и 11-м классах данная тема напрямую не затрагивается совсем. Так же негативно влияет отсутствие практических работ при изучении курса «Химии».

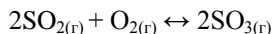
Отдельно отметим вопросы, посвященные кислородосодержащим органическим веществам. Длительный период данные темы вызывают у участников ЕГЭ по химии серьезные трудности, что так же может быть обусловлено нехваткой учебного времени для более детального изучения данного учебного материала.

В 2022 году наибольшие изменения произошли в вопросах, контролирующих знания тем «Гидролиз солей. Среда водных растворов» (вопрос 21) и «Обратимость химических реакций. Химическое равновесие» (вопрос 23)

Задание 21 несмотря на новизну представления вопроса и требуемую большую подробность ответа не вызвало трудностей среди участников экзамена, даже в группе с удовлетворительным уровнем подготовки это задание выполнили 66,3% [3].

Появился новый вопрос № 23 «Обратимость химических реакций. Химическое равновесие». Рассмотрим образец предлагавшегося задания [3] (Добротин Д.Ю. Методические рекомендации для учителей, подготовленные на основе анализа типичных ошибок участников ЕГЭ 2022 года по химии. Федеральная служба по надзору в сфере образования и науки ФГБНУ «Федеральный институт педагогических измерений» Москва 2022):

В реактор постоянного объема поместили оксид серы(IV) и кислород. В результате протекания обратимой реакции в реакционной системе:



установилось химическое равновесие. Используя данные, приведенные в таблице, определите исходную концентрацию SO_2 (X) и равновесную концентрацию O_2 (Y).

Реагент	SO_2	O_2	SO_3
Исходная концентрация, моль/л		0,6	
Равновесная концентрация, моль/л	0,3		0,4

Выберите из списка номера правильных ответов:

- 1) 0,2 моль/л;
- 2) 0,3 моль/л;
- 3) 0,4 моль/л;
- 4) 0,6 моль/л;
- 5) 0,7 моль/л;
- 6) 0,8 моль/л

Запишите выбранные номера в таблицу под соответствующими буквами.

Для выполнения предложенного задания, экзаменуемые должны уметь мыслить логически и работать как с текстовой частью условия и таблицей, так и с уравнением химической реакции. При этом основная суть выполнения данного задания сводится к пониманию количественных соотношений компонентов реакции. Данное задание могли успешно выполнить подавляющее большинство участников ЕГЭ по химии, даже в группах с удовлетворительным уровнем подготовки с заданием справились 79,6% выпускников.

Содержание второй части КИМ ЕГЭ по химии в 2021 и 2022 годах существенно не отличались. В целом анализ результатов экзамена в 2022 году показал [3], что наиболее тяжелыми для выпускников общеобразовательных учреждений всех уровней подготовленности стали вопросы № 4 (Характеристики химических связей. Зависимость свойств веществ от их состава и строения), № 7 (Химические свойства простых и сложных неорганических веществ), № 12 (Характерные химические свойства и способы получения углеводородов. Характерные химические свойства и способы получения кислородосодержащих органических веществ), № 17 (Классификация химических реакций в неорганической и органической химии), № 24 (Качественные реакции на неорганические вещества и ионы. Качественные реакции органических соединений), № 26 (Расчеты с использованием понятий «растворимость», «массовая доля вещества в растворе»), № 28 (Расчеты массовой или объемной доли выхода продукта реакции от теоретически возможного. Расчеты массовой доли (массы) химического соединения

в смеси), № 33 (Расчеты с использованием понятий «растворимость», «массовая доля вещества в растворе». Расчеты массы (объема, количества вещества) продуктов реакции, если одно из веществ дано в избытке (имеет примеси)). Наиболее успешно были выполнены задания № 10 (Классификация органических веществ. Номенклатура органических веществ), № 19 (Реакции окислительно-восстановительные), № 23 (Обратимые и необратимые химические реакции. Химическое равновесие), № 27 (Расчеты теплового эффекта (по термохимическим уравнениям)).

Средний балл ЕГЭ по химии в последние годы менялся незначительно и составляет около 54 баллов [2, 3], но, как мы указывали выше в статье, наблюдается тенденция к увеличению количества плохо подготовленных и отлично подготовленных выпускников. Данная тенденция может быть следствием не только разницы количества учебных часов по химии в базовой и профильной школе, но и результатом длительного пребывания учащихся на дистанционном обучении. При данной форме обучения результат зависел не только от возможности «подключиться» к интернету и послушать объяснения учителя, но и от личностных качеств каждого обучающегося — умения самостоятельно правильно организовать свой распорядок дня, быть самодисциплинированным, заставить себя понять и при необходимости выучить учебный материал.

Предполагалось, что следует ждать от первокурсников в этом учебном году достаточных знаний по темам: «Номенклатура и классификация органических веществ», «Окислительно-восстановительные реакции», «Электролитическая диссоциация», «Расчеты по уравнениям химических реакций». Но уже результаты первичного тестирования по исходному уровню знаний показали четкую зависимость от того, какие экзамены сдавали абитуриенты — ЕГЭ по химии, биологии (средний балл по входному тестированию по химии 11,3 из 15 баллов) или по физиологии человека, анатомии человека (средний балл по входному тестированию по химии 5,1 из 15 баллов). Подробнее о содержании письменного входного тестирования [1]. Еще сильнее эти данные подтвердили результаты первой контрольной работы по дисциплине «Химия», включавшей в себя такие школьные темы, как: «Концентрации растворов», «Химическое равновесие», «Электролитическая диссоциация», «Гидролиз».

Несмотря на то, что ЕГЭ по химии является экзаменом по выбору, сдача его с результатом не ниже 50, является необходимым условием успешного обучения в медицинском вузе. Высокий результат по ЕГЭ (по химии, биологии и русскому языку) также однозначно коррелиру-

ет, находится во взаимосвязи с когнитивными способностями студента-медика, которые проявляются как при изучении анатомии, так и физиологии на уровне специалиста с высшим образованием.

Список литературы

1. Гайковая Л.Б., Попов А.С., Иванова И.С. Совершенствование стратегии и тактики преподавания дисциплины «Общая химия, Биоорганическая химия» в соответствии с требованиями ФГОСЗ+ для специальности 32.05.01 «медико-профилактическое дело» // Профилактическая медицина. 2018: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 2018. С. 139–143.

2. Добротин Д.Ю. Методические рекомендации для учителей, подготовленные на основе анализа типичных ошибок участников ЕГЭ 2022 года по химии. Федеральная служба по надзору в сфере образования и науки ФГБНУ «Федеральный институт педагогических измерений» Москва 2021 URL:<https://down.ctege.info/ege/2022/metod-rekom/himiya2022metod-rekom-fipi.pdf> (дата обращения 10.09.22).

3. Добротин Д.Ю. Методические рекомендации для учителей, подготовленные на основе анализа типичных ошибок участников ЕГЭ 2022 года по химии. Федеральная служба по надзору в сфере образования и науки ФГБНУ «Федеральный институт педагогических измерений». Москва, 2022 URL:https://doc.fipi.ru/ege/analiticheskie-i-metodicheskie-materialy/2022/hi_mr_2022.pdf (дата обращения 10.09.22).

4. Правила приема в ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ по программам бакалавриата, программам специалитета, программам магистратуры в 2022 (в редакции от 28.01.2022).2022. URL:https://szgmu.ru/upload/files/2022/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%B5%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F/1.%20itemprop%3DpriemDocLink_%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B0%202022%20%D0%B2%20%D1%80%D0%B5%D0%B4.28.01.22%20%D0%B2%D0%B0%D1%80%20%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BB.pdf (дата обращения 10.09.22).

УДК 577.121

Яроватая М. А., Лазарева Е.К., Королева И.П., Юшкова Е.И.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет

им. И.С. Тургенева»,

Орел, Россия

maya0330@mail.ru, chemistry.med@yandex.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ» ПО «БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ» ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАТАХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Многолетний опыт преподавания дисциплин медико-биологического профиля в медицинском вузе позволяет, опираясь на собственные опубликованные данные, детально рассмотреть вопрос и проанализировать процесс реализации программы по «Биологической химии» в условиях офлайн, онлайн и интегрированного обучения.

***Ключевые слова:** высшее медицинское образование, смешанное обучение, биохимия.*

Yarovataya M.A., Lazareva E.K., Korolyova I.P., Yushkova E. I.

FSBEI HE «Orel State University named after I.S. Turgenev»

Orel, Russia

maya0330@mail.ru, chemistry.med@yandex.ru

THE RESULTS OF IMPLEMENTING DIFFERENT LEARNING FORMATS IN TEACHING BIOLOGICAL CHEMISTRY TO PHARMACY STUDENTS

Many years of experience in teaching biomedical disciplines at a medical university and our own published data make it possible to consider in detail the issue and analyze the process of implementing the programs of Biological Chemistry in the offline, online and hybrid learning formats.

***Keywords:** higher medical education, hybrid learning, Biochemistry.*

Биологическая химия в системе подготовки фармацевтического работника, является одной из фундаментальных наук, осуществляющей взаимосвязь дисциплин медико-биологического и клинического профиля. Дисциплина «Биологическая химия» включена в базовую (обя-

зательную) часть программы ФГОС высшего медицинского образования.

«...При реализации образовательной программы были организованы 2-часовые лекционные и 4-часовые лабораторные занятия, на которых разбирались теоретические вопросы, решались ситуационные задачи по теме; выполнялся контроль домашнего задания; усвоения темы; тестирование; проведение самостоятельных и модульных работ, лабораторных практикумов, клинических биохимических исследований, с использованием знаний о процессах превращения энергии, пищеварения в желудочно-кишечном тракте, о метаболизме лекарственных веществ в печени и других органах и тканях организма человека. Для лучшего усвоения предмета использовались как традиционные, так и инновационные технологии проектного, ситуационно-ролевого, объяснительно-иллюстративного обучения» [1, 2].

В период строгих пандемийных ограничений часть контактных занятий были проведены в онлайн-формате: лекции, лабораторные занятия, веб-занятия, телеконференции с использованием образовательной видео-платформы Zoom. «...Общение студентов и преподавателей происходило через личный кабинет на сайте университета, а также с использованием электронной почты, WhatsApp и видео-уроков на канале «YouTube». Занятия проводились строго по расписанию, с которым студенты были заранее ознакомлены» [4].

Весь учебно-методический комплекс дисциплины был размещен в личных кабинетах студентов на сайте вуза по расписанию занятий в разделе «Методические материалы». Это давало им удивительную возможность в любое, удобное для них время, познакомиться с учебно-методическими материалами дисциплины. Заранее подготовиться к занятию, отметить сложные для восприятия темы, задать интересующие вопросы преподавателю через систему сообщений в личном кабинете [4].

Лекционный курс по биологической химии в полном объеме был вычитан студентам непосредственно перед лабораторными занятиями, чтобы обучающимся было проще разобраться в огромном теоретическом материале дисциплины [3]. Хочется отметить, посещаемость онлайн-лекций по биохимии студентами на платформе Zoom оказалась очень высока (90–100%), учитывая, что многие иностранные студенты находились на родине, разница во времени не мешала иностранцам посещать онлайн-занятия.

Лабораторный практикум — это неотъемлемая часть программы дисциплины «Биологическая химия», как при очной форме обучения, так и при дистанционном обучении. «... В период ограничений, при

реализации части программы по биохимии в онлайн формате, проведение лабораторных занятий стало самым острым вопросом, так как выполнение лабораторных опытов вне биохимической лаборатории, при отсутствии оборудования и реактивов, студентам самостоятельно не представлялось возможным. Эксперимент выполнялся и демонстрировался преподавателем при помощи видеосвязи в специализированной лаборатории. Некоторые эксперименты демонстрировались на «YouTube» канале. Лабораторные работы подбирались таким образом, чтобы теоретические знания студенты непосредственно подтверждали на практике. Предлагались лабораторные журналы-практикумы, в которых представлены требования к технике безопасности при работе в лаборатории, при эксплуатации оборудования, приведены методики проведения лабораторных работ, рассчитанных на 4-часовые занятия, представлены нормальные биохимические показатели организма. Для закрепления материала на каждом занятии успешно выполняли тестовые задания...» [5].

Тесты по дисциплине размещались на сайте университета LMS «Moodle» в системе электронного обучения в курсе «Биологическая химия», а также на образовательной платформе «ЭБС Лань». По своему личному логину и паролю учащиеся получали доступ к банку тестов и занимались, выполняя различные тестовые задания (выбор одного правильного (неправильного) ответа, дополнение какого-то понятия, вопросы на множественный выбор, установление соответствия (цифра-буква) и т.д).

В качестве промежуточной аттестации по «Биологической химии» для будущих провизоров предусмотрен письменный экзамен. С материалами промежуточной аттестации, критериями оценки, утвержденными на заседании кафедры, а также процедурой проведения экзамена учащиеся были ознакомлены за месяц до проведения экзамена [4, 5].

В сложной эпидемиологической обстановке (январь 2021 года) экзамен для студентов 3 курса 81ФР-83ФР групп факультета ПСиФ проводился в онлайн формате с применением дистанционных образовательных технологий. Подробные инструкции к проведению экзамена в онлайн форме отправлены в личные кабинеты студентов. Был проведен сравнительный анализ результатов экзамена по биологической химии в онлайн и офлайн формате.



Рис. 1. Результаты промежуточной аттестации студентов специальности «Фармация» по биологической химии в онлайн и офлайн формате

В ранних исследованиях говорилось: «...Анализируя результаты экзамена по биохимии в онлайн условиях, пришли к выводу, что трудности выполнения экзаменационных заданий касались именно практической части лабораторного практикума, который студенты смогли самостоятельно выполнить только теоретически в условиях дистанционного обучения. Тем не менее все обучающиеся успешно справились с заданиями, хотя отличных знаний студенты на дистанционном обучении показали в три раза меньше, чем при традиционной форме работы» [5] (рис. 1). Нужно отметить, что впервые, с момента реализации учебной программы данной дисциплины в мединституте ОГУ, все студенты специальности «Фармация» сдали экзамен с первой попытки, что не может не радовать профессорско-педагогический состав вуза!



Рис. 2. Средний показатель успеваемости студентов по текущим занятиям (СРД) и на экзамене (по 5-балльной системе)

Средний балл (СРД) по текущим занятиям оказался невысоким: для студентов 81ФР группы — 4,5; для студентов 82ФР группы — 3,6; для 83ФР группы — 3,4 (рис. 2). На экзамене студенты показали следующие результаты: средний балл для студентов 81ФР группы оказался 3,9; для 82ФР группы — 3,4; для 83ФР группы — 3,3. Нужно отметить, что в группе 83ФР обучаются преимущественно иностранные студенты (Ливан, Таджикистан, Египет, Сирия, Армения). Самый высокий экзаменационный балл (из 40 возможных баллов на экзамене) оказался равен 38, 0 баллам, самый низкий — 24,0.

С улучшением эпидемиологических условий в стране и мире промежуточная аттестация для студентов, отсутствующих в России, проводилась дистанционно с применением дистанционных образовательных технологий (видеоконференция на платформе Zoom). Большая часть учащихся экзамен сдавала в традиционном формате [5].

В работах, опубликованных на подготовительном этапе выполнения исследования, получены следующие результаты. «...Нами был проведен опрос студентов III, IV, V курсов специальности «Фармация», которые осваивали программу по Биологической химии в офлайн, онлайн и смешанном формате. Обучающиеся отвечали на вопрос: «Удовлетворены ли Вы результатами и организацией учебной деятельности при изучении дисциплины «Биологическая химия?» (рис. 3).



Рис. 3. Удовлетворенность студентов специальности «Фармация» результатами и организацией учебной деятельности при освоении дисциплины «Биологическая химия» в условиях офлайн, онлайн и смешанного формата обучения (%)

Анализ результатов показал, что лекционные занятия, которые проводились в онлайн формате и смешанной форме обучения (лекции читались онлайн) удовлетворили всех респондентов. При очном проведении лекций студенты отметили следующие замечания, касающиеся их самих, но не лектора: далеко сидели, плохо слышали, не все успели записать, опоздали и т.д. Лабораторные занятия целесообразно проводить в офлайн формате, в специализированной биохимической лаборатории. С этим утверждением согласились 100% опрошенных студентов. 50% выступили против онлайн-лабораторных работ, так как каждый студент хочет и должен самостоятельно провести эксперимент своими руками. Использовать реактивы, материалы, оборудование, а не только, посмотреть видео, сделать расчеты и выводы. 20% респондентов, которые не совсем остались довольны лабораторными занятиями при смешанном формате обучения, оказались иностранными студентами, занимавшимися дистанционно в силу их отсутствия в России. Самостоятельная работа студентов по биологической химии оказалась выполнена на 100% при всех условиях реализации образова-

тельной программы. А вот результаты промежуточной аттестации оказались следующие: 100% студентов сдали экзамен в онлайн формате, 30% обучающихся с первого раза не смогли написать экзаменационную работу в очном формате, также 20% не сдали экзамен при смешанной форме обучения (экзамен проводился очно, онлайн писали работу только студенты, находящиеся вне территории РФ). Обучающиеся объясняют полученные результаты волнением, стрессом, не возможностью проверить свой ответ учебником, лекционной тетрадью при очной форме экзамена, в отличие от онлайн экзамена, который студент сдает дома, применяя все доступные средства.

Считаем, что реализация образовательной программы по дисциплине «Биологическая химия» в условиях смешанного формата обучения прошла успешно. Проводить онлайн занятия по медико-биологическим дисциплинам в медицинских вузах возможно, но только частично. Рационально использовать дистанционные технологии при чтении лекций, что отметили и студенты-медики. Лабораторные занятия по биологической химии должны проводиться в оборудованных лабораториях, с использованием специализированных приборов, реактивов, материалов, где студент самостоятельно будет проводить эксперимент, получать результат, формулировать выводы. Чтобы вырастить высококвалифицированные медицинские кадры, которые просто необходимы в современных условиях, нужно применять различные формы обучения, формирующие необходимые компетенции специалиста. Смешанная модель обучения — одно из наиболее перспективных направлений в современной системе образования, которая успешно реализуется в высшем медицинском образовании» [5].

Таким образом, не зависимо от формата обучения (офлайн, онлайн, смешанного), разработанный учебно-методический комплекс по курсу «Биологическая химия», успешно апробирован и применяется на практике. Студенты освоили программу, показав не очень высокий средний балл, поэтому есть над чем работать и студентам и преподавателям. Итоговый результат — сформированные компетенции, которые необходимы выпускнику в его профессиональной деятельности. Конечно, необходимо обязательно учитывать условия, которые диктует время, в которых происходит образовательный процесс.

Список литературы

1. Смешанное обучение [Электронный ресурс] // URL:https://vuzlit.com/340184/smeshannoe_obuchenie#675
2. Яровая М.А., Лазарева Е.К., Королева И.П. Использование дистанционных технологий при обучении студентов биологической химии в медицинском вузе // Сборник научных трудов 64-й Всерос-

сийской научно-практической конференции (ВНПК) с международным участием по актуальным проблемам химического и экологического образования. г. С-Петербург, 13–15 апреля 2017 г. С. 358–361.

3. Яроватая М.А., Лазарева Е.К., Королева И.П., Юшкова Е.И. Лекция как важнейшая форма занятий по биохимии при получении высшего медицинского образования. Сборник научных трудов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» 2–3 декабря 2021 года / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Ч. 1. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2021. 360 с. С. 354–359.

4. Яроватая М.А., Могилевцева С.Э. Результаты освоения образовательной программы по «Биохимии» иностранными студентами медицинского вуза в онлайн формате. Научный журнал «Ученые записки Орловского государственного университета». № (2)91. 2021г. С. 317–320.

5. Яроватая М.А., Астахова Н.Н., Лазарева Е.К. Особенности освоения образовательной программы по биологической химии студентами медицинского вуза в условиях смешанного формата обучения // Научный журнал «Ученые записки Орловского государственного университета». 2002. № 1(94). С. 317–321.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
3-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ 110-ЛЕТИЮ ДОКТОРА
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА А. П. БРЕСТКИНА**

**Санкт-Петербург
1–2 декабря 2022 года**

Под редакцией Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной

Часть 2

Технический редактор: *Т.Н. Ефимова*

Подписано в печать 14.11.2022 г. Формат бумаги 60×84/16.
Уч.-изд. л. 10,2. Усл. печ. л. 13,5. Заказ № 334 (2)

Санкт-Петербург, Издательство ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО
СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.