



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
5-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ
155-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА Е. С. ЛОНДОНА**

5–6 декабря 2024 г.

Часть 2



**Санкт-Петербург
2024**

**СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ
СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ 5-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**

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
5-й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК
В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ 155-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА Е. С. ЛОНДОНА**

**Санкт-Петербург
5–6 декабря 2024 года**

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

Часть 2

**Санкт-Петербург
2024**

УДК 54+57+61
ББК 24.28.5
С56

Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона. 5–6 декабря 2024 года / под ред. Л.Б. Гайковой, Н.В. Бакулиной. Ч. 2. — СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2024. — 256 с.

ISBN 978-5-89588-617-5

Ч. 2 978-5-89588-619-9

Редакционная коллегия: д.м.н., заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В.В. Соколовского доцент *Гайковая Л.Б.*; д.м.н., профессор *Глушков С.И.*; 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.

УДК 54+57+61
ББК 24.28.5

ISBN 978-5-89588-617-5

Ч. 2 978-5-89588-619-9

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, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ.....	8
Аносова Л.С., Агафонов А.М. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЭКСТРАКЦИОННОЙ ФОТОКОЛОРИМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ СЕРДЕЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	8
Васильева А.Д., Юрина Л.В., Евтушенко Е.Г., Гаврилина Е.С., Крылов В.Б., Нифантьев Н.Э., Курочкин И.Н. ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЛАКТОМАННАНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ.....	15
Вохмянина Н.В., Евтеева Д.А., Юмагулов Д.А., Дадашов М.Л. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	22
Евтушенко Е.Г., Гаврилина Е.С., Васильева А.Д., Юрина Л.В., Курочкин И.Н. МЕТОДИКА НА ОСНОВЕ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ 2,3-ДИАМИНОФЕНАЗИНА ДЛЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ТВЕРДОФАЗНОГО ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА	28
Калиничева Ю.А., Черноусов Я.О., Мосина А.А., Ефанова П.Ю., Асатрян Т.Т., Кобзева Н.Г., Гайковая Л.Б. СРАВНЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛИЗАТОРОВ MINDRAY И BESKMAN COULTER. ВОЗМОЖНОСТЬ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....	35
Константинова Т.С., Сорокина О.Н., Воробьева А.К., Прусаков К.А., Алдаров К.Г. МИКРОФЛЮИДНАЯ БИОАНАЛИТИЧЕСКАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА ЗАКРЫТОГО ТИПА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА	44
Лаврова Т.В., Харькова А.С. БИОНАНОКОМПОЗИТ «БСА-САФРАНИН-ФУЛЛЕРЕН-УРЕАЗА» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ	51

Лернер А.А., Шведова Т.Н., Понкратов С.В. МОНИТОРИНГ ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ИММУНИТЕТА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ВСЕВОЛОЖСКОГО РАЙОНА ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.....	56
Малеваная Е.В., Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Стрельникова Е.Г. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ГХ-МС-БИОМАРКЕРОВ АДРЕНКОРТИКАЛЬНОГО РАКА С РАЗЛИЧНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ.....	63
Никитина Е.Р., Катюхин Л.Н., Шуколюкова Е.П., Чеботарева М.А. ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ.....	68
Плосконос М.В., Геримсултанов М.В., Неборак Е.В. ПОЛИАМИНЫ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ	75
Ходорович А.А., Викторова Я.М., Иванова А.А., Попова А.С., Зенина М.Н., Асатрян Т.Т. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ АНЕМИИ МИНЬКОВСКОГО– ШОФАРРА. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	80
Чайникова К.С., Асатрян Т.Т., Зенина М.Н., Карпич С.А. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ MSCV И MCV-MSCV ДЛЯ СКРИНИНГА НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА	87
СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.....	92
Ватутина И.В., Вавилова С.М. ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	92
Головина А.А., Крышень К.Л. АПРОБАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ У КРОЛИКОВ.....	98

Гришук Я.К., Ильясов П.В., Лимарева Л.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КЛЕТОК ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА.....	102
Гущина С.В. ТРУДОВЫЕ ФУНКЦИИ И КВАЛИФИКАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ В ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	106
Карачевцева Д.М., Крышень К.Л. РЕАКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У САМЦОВ И САМОК КРЫС НА ПРИМЕРЕ АДЪЮВАНТ- ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА.....	112
Кукушкина Е.С., Макарова М.Н., Матичин А.А. ГУМАННАЯ ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА. ОБЪЕМЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ В РАЗНЫЕ СТРУКТУРЫ ГЛАЗА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	117
Лебедева Е.Я., Косман В.М., Карлина М.В. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ DRIED BLOOD SPOT ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИЗАЙНА ИССЛЕДОВАНИЙ ТОКСИКОКИНЕТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРЫЗУНОВ.....	122
Салимов С.М., Уразова З.У. ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ИЗ КАЛИФОРНИЙСКОГО КРАСНОГО ЧЕРВЯ НА ДЕРМУ (КОЖНЫЙ ПОКРОВ) ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА «АЗАМЗАР» ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА.....	131
Спасенкова О.М., Болотова В.Ц., Кириллова Н.В. ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И L-ОРНИТИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	137
Тараскин А.О., Крышень К.Л. МОДЕЛИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У КРЫС, ВЫЗВАННОЙ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	142

ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО- БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ.....	149
Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П., Павлова Р.Н., Соколова М.Н., Крылова Л.С.	
АДАПТАЦИЯ СТУДЕНТОВ К СТРЕССОВЫМ ФАКТОРАМ В ПРЕДЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ И ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ ПЕРИОДЫ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА	149
Бакурова Е.М., Филиппаки И.В., Турсунова Ю.Д.	
ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ МЕТОД ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОХИМИЯ» В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ	157
Батыгин Д.И., Новик И.Р.	
ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ В ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ	164
Иванова И.С., Попов А.С.	
ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ОБЩАЯ ХИМИЯ, БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ СТУДЕНТОВ 1 КУРСА МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА.....	171
Козлова-Козыревская А.Л.	
ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ И УЧАЩИХСЯ НА ОСНОВЕ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ В ВУЗЕ	176
Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г.	
АКТУАЛЬНОЕ МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ХИМИИ СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	182
Лямин А.Н.	
ИНТЕГРАТИВНО-ГУМАНИТАРНАЯ МОДЕЛЬ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ АБИТУРИЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА	190
Новик В.Ю., Новик И.Р., Магницкая М.Ю.	
ОСНОВЫ БИЛИНГВАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ	200
Новик И.Р., Пиманова Н.А., Дыдыкина М.А., Алексеева Т.В.	
ПОСТДИПЛОМНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ВЫПУСКНИКОВ.....	210

Огородникова Т.Л., Баранников С.В., Наumenко В.А. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ ПРИ ОБУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЕ «ГИСТОЛОГИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ».....	216
Орлова И.А., Корсунова Л.С. ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГРАМОТНОСТИ НА УРОКАХ ХИМИИ И БИОЛОГИИ В СРЕДНЕЙ ШКОЛЕ.....	221
Распутина Е.И., Витязева О.В., Наумова Л.А. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ХИМИИ И МАТЕМАТИКИ ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧ	225
Стихова А.М. ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В ВУЗЕ.....	230
Суханов С.В., Новик И.Р. ЭЛЕМЕНТЫ НАСТАВНИЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ШКОЛЬНИКАМИ	235
Тешаева Х.Ш., Расулова Ю.З. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГРЫ «МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ДОМИНО» НА УРОКАХ БИОХИМИИ	240
Фельдман Б.В., Сентюрова Л.Г., Хужахметова Л.К., Берлякова Е.М., Мазлов А.М. ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ.....	243
Яроватая М.А., Цыганов В.С., Юшкова Е.И., Митина В.С. ИЗУЧЕНИЕ СРЕДСТВ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА В РАМКАХ ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА «БИОХИМИЯ ПОЛОСТИ РТА»	248

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

УДК 615.03; 615.9

Аносова Л.С.¹, Агафонов А.М.²

¹Донецкий государственный университет

²Донецкий государственный медицинский университет

ДНР, Донецк

anosova.lyudmila_84@mail.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЭКСТРАКЦИОННОЙ ФОТОКОЛОРИМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ СЕРДЕЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Разработана методика экстракционно-фотометрического определения сердечного препарата клопидогрела с использованием кислотно-основного красителя метилового оранжевого. Предложенная методика дает возможность определять от 10 мкг до 200 мкг препарата в пробе. Относительная неопределенность среднего результата составляет $\pm 1,86\%$.

Ключевые слова: фотоколориметрия, токсикология, отравления, клопидогрел, сердечно-сосудистые заболевания.

Anosova L.S.¹, Agafonov A.M.²

¹Donetsk State University

²Donetsk Medical University named after M. Gorky

Donetsk, DNR

THE USE OF THE EXTRACTION PHOTOCOLORIMETRY METHOD IN THE ANALYSIS OF CARDIAC DRUGS

A technique for the extraction-photometric determination of the cardiac preparation clopidogrel using the acid-base dye methyl orange has been developed. The proposed method makes it possible to determine from 10 micrograms to 200 micrograms of the drug in a sample. The relative uncertainty of the average result is $\pm 1.86\%$.

Keywords: photocolourimetry, toxicology, poisoning, clopidogrel, cardiovascular diseases.

В настоящее время клопидогрел является широко используемым препаратом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [1, 6]. У пациентов старше 40–50 лет прием средств для сердечно-сосудистой системы часто становится постоянным

или даже пожизненным [7]. Возрастные расстройства нервной системы, такие как бессонница, могут привести к использованию снотворных, седативных средств и транквилизаторов в сочетании с сердечно-сосудистыми препаратами. Следует отметить, что большинство препаратов для сердечно-сосудистой системы доступны в аптеках без рецепта, что может привести к самолечению без должного наблюдения врача или госпитализации. В связи с этим клопидогрел привлекает внимание для химико-токсикологических исследований. Не исключены случаи смертельного исхода и суицидов при приеме клопидогрела, включая как моно-, так и поливалентные отравления [8–10].

Для оценки содержания клопидогрела в биологических жидкостях [2] и экстрактах из биологического материала [3] обычно используют методы газо-жидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии [4], требующие наличия дорогостоящего оборудования в лабораториях. Это обстоятельство подчеркивает важность разработки простых и быстрых методов количественного определения клопидогрела, которые могут быть использованы в химическом, химико-токсикологическом, судебно-химическом анализе.

В современном химико-токсикологическом анализе широкое внимание уделяют методу экстракционной фотометрии. В связи с этим мы разработали методики экстракционно-фотометрического определения клопидогрела с использованием кислотно-основного индикатора метилового оранжевого.

Для разработки методики экстракционно-фотометрического определения клопидогрела использовали раствор субстанции в 0,01 М растворе кислоты хлористоводородной.

Определение проводили на фотоэлектроколориметре КФК-2 (светофильтр с $\lambda_{\text{эф}}=540\pm 10$ нм) (Россия). В качестве раствора сравнения использовали хлороформ.

Метилловый оранжевый — натриевая соль 4-диметиламиноазобензен-4-сульфокислоты. Растворы метилового оранжевого в воде при $\text{pH}=4,4$ и выше имеют желтую окраску, а в более кислых средах ($\text{pH}\leq 4,3$) — красную, что связано с образованием хинондииминной структуры (рис. 1):

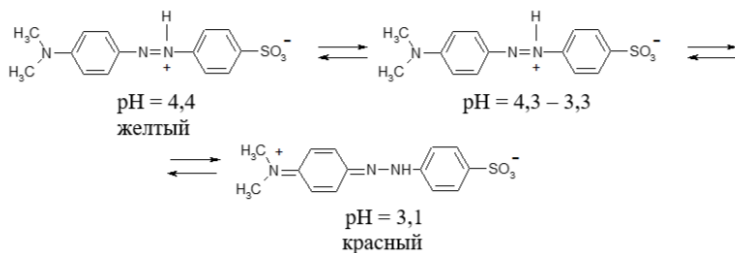


Рис. 1. Структура метилового оранжевого при различных pH раствора

Установлено, что оптимальное значение количества 0,02% раствора метилового оранжевого составляет 5 мл, а ионные ассоциаты практически полностью экстрагируются в процессе одноразовой экстракции 10 мл хлороформа. Наиболее подходящее значение pH составляет 4,6.

Нами установлено, что 0,02% раствор метилового оранжевого образует с клопидогрелем в среде уксусного буферного раствора с pH=4,6 ионные ассоциаты, экстрагируемые хлороформом. При этом хлороформный слой окрашивается в желтый цвет. Структуру ионного ассоциата клопидогрела с метиловым оранжевым можно представить формулой (рис. 2):

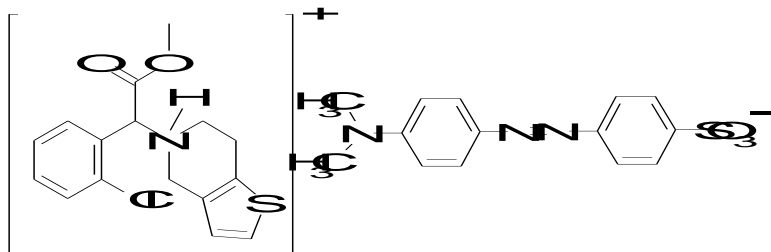


Рис. 2. Структура ионного ассоциата клопидогрела с метиловым оранжевым

Хлороформный раствор ионных ассоциатов имеет малую интенсивность окрашивания, поэтому для повышения интенсивности окраски и, соответственно, чувствительности

метода полученные ионные ассоциаты разрушали добавлением к их хлороформным растворам 1% раствора серной кислоты в абсолютном этаноле (рис. 3).

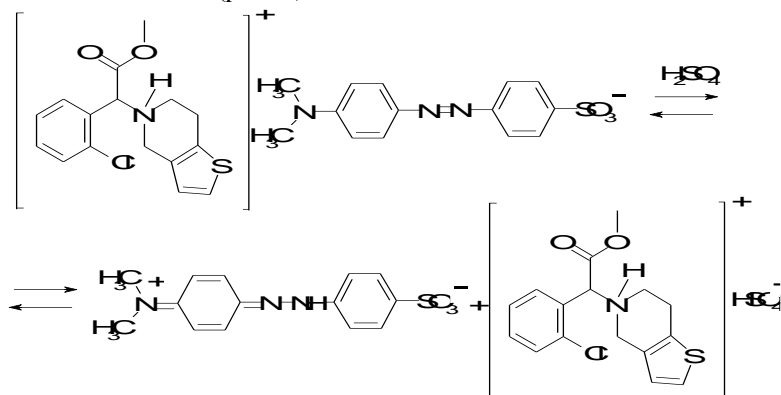


Рис. 3. Разрушение ионных ассоциатов клопидогрела

Нужно отметить, что сам метиловый оранжевый не экстрагируется хлороформом из водных растворов, а потому не мешает количественному определению клопидогрела.

Для расчета содержания клопидогрела в растворах методом экстракционной фотометрии использовали градуировочный график (рис. 4) или уравнение прямой (1) $y = bx + a$, имеющего вид [19]:

$$A = 0,004617 \cdot C + 0,08567 \quad (1);$$

где A — оптическая плотность раствора ионных ассоциатов метилового оранжевого с клопидогрелом;

C — содержание клопидогрела в пробе, мкг.

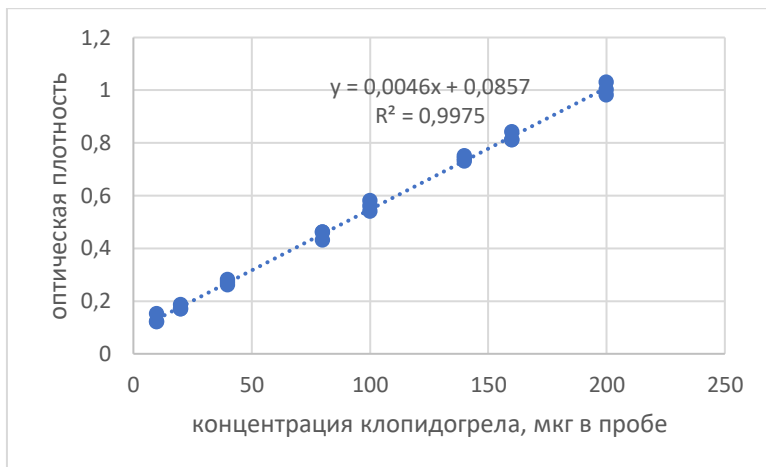


Рис. 4. Градуировочный график для экстракционно-фотометрического определения клопидогрела ($\lambda_{\text{эф}}=540\pm 10$ нм; $l=10$ мм)

Таким образом, установлено, что линейность градуировочного графика клопидогрела в координатах (А) — (С, мкг в пробе) наблюдалась в интервалах концентраций 10,0–200,0 мкг в пробе.

Определение правильности устанавливали путем анализа девяти образцов растворов клопидогрела на трех уровнях концентраций. Для этого нами были выбраны: нижний уровень концентраций — 10,0 мкг/мл; средний — 100,0 мкг/мл и высокий — 200,0 мкг/мл. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Оценка правильности определения клопидогрела
экстракционно-фотометрическим методом**

№ п/п	Уровень	Внесено мкг/мл	Оптическая плотность	Найдено клопидогрела		Метрологическая характеристика
				Мкг/мл	R, %	
1	1	10,0	0,131	9,6	96,0	$\bar{R} = 99,49\%$; $SD = 1,98$; $RSD = \pm 1,99\%$; $\Delta x = 3,69$; $\varepsilon = \pm 3,70\%$; $t_{\text{выч}} = 1,86$
2			0,129	9,72	97,2	
3			0,130	10,01	100,1	
4	2	100,0	0,561	102,74	102,74	
5			0,560	101,03	101,03	
6			0,559	99,91	99,91	
7	3	200,0	0,998	198,04	99,02	
8			1,001	199,8	99,4	
9			1,000	200,05	100,02	

Как видно из представленных данных статистической обработки (табл. 1) значение открываемости для клопидогрела составляет 99,49%. Рассчитанный коэффициент Стьюдента равен 1,86, что не превышает табличного значения (2,31) и указывает на отсутствие систематической ошибки.

Для установления прецизионности при определении среднего уровня концентраций проводили шесть параллельных определений. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты определения прецизионности для определения
клопидогрела экстракционно-фотометрическим методом**

Внесено, мкг/мл	Оптическая плотность	Результат, мкг	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$	Метрологическая характеристика (n=6; p=0,95)
100	0,561	102,74	-2,21	4,8841	$\bar{X} = 100,53$ $SD = 1,35$ $RSD = \pm 1,34\%$
	0,560	101,03	-0,5	0,25	
	0,556	99,01	1,51	2,2801	
	0,578	99,43	1,1	1,21	
	0,584	100,03	0,5	0,25	
	0,559	100,94	-0,41	0,1681	

Таким образом, относительное стандартное отклонение для клопидогрела составляет $\pm 1,34\%$ что подтверждает возможность использования данного метода для дальнейшего исследования клопидогрела.

Значения LOD и LOQ были рассчитаны с использованием стандартного отклонения перехвата (S_a) в соответствии с соответствующими уравнениями: $LOD = 3,3 \cdot \frac{S_a^2}{b}$ и $LOQ = 10 \cdot \frac{S_a^2}{b}$. Они составляли 3,367 мкг/мл и 10,204 мкг/мл соответственно.

Таким образом, разработанная и подтвержденная валидационными характеристиками экстракционно-фотометрическая методика может применяться для количественного определения клопидогрела в лекарственных формах и биологическом материале при использовании в судебной токсикологии для химико-токсикологического, судебно-химического анализа, а также для определения биодоступности данного лекарственного препарата.

Список литературы

1. Аналитический отчет «Тенденции и практические аспекты развития российского фармацевтического рынка [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www2.deloitte.com/ru/ru/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/russian-pharmaceutical-industry-2015.html> (дата обращения: 15.06.2024).

2. Аносова Л.С. Распределение клопидогрела в органах отравленных животных // Фармация, 2021; 70 (6): 31–36. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-06-06>.

3. Аносова Л.С. Разработка условий аналитической диагностики отравлений клопидогрелом // Фармация, 2022; 71 (6): 12–18. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-06-02>.

4. Аносова Л.С., Ремезова И.П., Агафонов А.М. Разработка методики анализа клопидогрела с использованием ВЭЖХ и ее валидация // Аспирантский вестник Поволжья. 2022; 22 (4): 33–39. doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.4.33-39.

5. Дюерфель К. Статистика в аналитической химии: пер. с нем. М.: Мир, 1969. 223 с.

6. Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2021) // Российский

кардиологический журнал. 2022; 27 (7): 5155. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155.

7. Явелов И.С. Место клопидогреля в современном лечении острого коронарного синдрома // *Atherohrombosis, specialized medical journal*. 2020. № 1. P. 72–81. doi: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-1-72-81>.

8. Al Asmar R., Zeid F. Acute Hemothorax Causing Hemorrhagic Shock Following Small-bore Thoracocentesis in a Patient on Clopidogrel: A Case Report and Literature Review // *Cureus*. 2020. Vol. 12, № 3. e7431. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7431> (12 May 2024).

9. Hobson A.R., Qureshi Z., Banks P., Curzen N. Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography // *Cardiovasc. Ther*. 2009. № 27. P. 246–252. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00106.x> (Date of access: 12.06.2024).

10. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

УДК [616-073.584+616-097]:543.424.2

Васильева А.Д.¹, Юрина Л.В.¹, Евтушенко Е.Г.^{1,2}, Гаврилина Е.С.¹, Крылов В.Б.³, Нифантьев Н.Э.³, Курочкин И.Н.^{1,2}

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН¹

Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова²

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН³

Москва

alexandra.d.vasilyeva@gmail.com

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГАЛАКТОМАННАНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Разработана высокочувствительная система для определения концентрации галактоманнана в биологических жидкостях на основе гигантского комбинационного рассеяния с пределом обнаружения 4 пкг аналита в образце.

Ключевые слова: *Aspergillus fumigatus; галактоманнан; гигантское комбинационное рассеяние; иммуноферментный анализ.*

**Vasilyeva A.D.¹, Yurina L.V.¹, Evtushenko E.G.^{1,2},
Gavrilina E.S.¹, Krylov V.B.³, Nifantiev N.E.³, Kurochkin I.N.^{1,2}**
*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS¹
Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University²
N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS³
Moscow*

HIGHLY SENSITIVE MEASUREMENT OF GALACTOMANNAN IN BIOLOGICAL FLUIDS

A highly sensitive SERS-based enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of galactomannan in biological fluids with a detection limit of 4 pg of analyte in the sample has been developed.

Keywords: *Aspergillus fumigatus; galactomannan; surface-enhanced Raman scattering; enzyme-linked immunosorbent assay.*

Инвазивный аспергиллез является наиболее распространенным оппортунистическим микозом. Это заболевание в основном вызывается *Aspergillus fumigatus* [1]. Инвазивный аспергиллез преимущественно поражает пациентов с нейтропенией или нарушением функционирования нейтрофилов. В частности, у пациентов, перенесших трансплантацию органов или гемопоэтических стволовых клеток, получающих курсы кортикостероидной терапии в течение длительного времени, а также при тяжелых респираторных вирусных инфекциях (грипп, COVID-19).

Несмотря на разработку и регистрацию новых противогрибковых препаратов, общий уровень выживаемости остается низким (30–50%) [2]. Это отчасти связано со сложностью установления диагноза на ранней стадии развития инфекции. Ранняя диагностика и последующее раннее начало терапии улучшают предполагаемый исход заболевания. Однако клинические признаки и симптомы, как правило, неспецифичны, а характерные поражения часто отсутствуют на рентгенограммах и томограммах грудной клетки. Референтный стандарт для диагностики, гистопатологическое исследование с последующим культивированием образцов тканей часто не выполняется, поскольку статус пациента запрещает инвазивные процедуры (например, у пациента тромбоцитопения или тяжелое клиническое состояние). Из-за ограничений вышеупомянутых диагностических

методов был разработан некультуральный метод, основанный на обнаружении галактоманнана — антигена *Aspergillus*.

Галактоманнан — это полисахарид клеточной стенки, который выделяется видами *Aspergillus*. Циркулирующий галактоманнан может быть обнаружен в среднем за 5–8 дней (диапазон 1–27 дней) до того, как клинические признаки и симптомы инвазивного аспергиллеза станут очевидными. Кроме того, концентрация циркулирующего галактоманнана соответствует грибковой нагрузке на ткани и, следовательно, может использоваться для мониторинга реакции пациента на лечение. Существующие методы обнаружения галактоманнана включают, в основном, ИФА [3] и тесты латексной агглютинации. Коммерчески доступный сэндвич-ELISA (Platelia *Aspergillus*; BioRad) обнаруживает галактоманнан с помощью моноклонального антитела (ЕВ-А2). Тест Platelia способен обнаружить от 0,5 до 1 нг галактоманнана на мл в сыворотке крови, что по чувствительности удовлетворяет существующую на данный момент систему классификации заболеваний в соответствии с критериями диагностики Европейской организации по исследованию и лечению рака/исследования микозов (EORTC/MSG) [4]. Однако, для отслеживания динамики развития заболевания, либо реакции пациента на терапию, необходим высокочувствительный количественный анализ образцов на присутствие галактоманнана. Недавние исследования показывают, что моноклональные антитела ЕВ-А2, используемые в наборе для обнаружения циркулирующего галактоманнана для диагностики аспергиллеза, распознают несколько эпитопов, присутствующих в нативной молекуле антигена. Множественность эпитопов, распознаваемых этим клоном, может быть основной причиной возникновения ложноположительных результатов, что влияет на эффективность существующего теста Platelia *Aspergillus* [5]. Замена ЕВ-А2 в иммунном анализе на антитело, способное распознавать более крупный эпитоп, должна повысить специфичность анализа и облегчит принятие решения о начале противогрибковой терапии. Полученные путем иммунизации мышей BSA-конъюгатом синтетического пентасахарида β -D-Gal f-(1 \rightarrow 5)-[β -D-Gal f-(1 \rightarrow 5)] 3- α -D-Man p и гибридной технологии моноклональные антитела 7B8 и 8G4, использованные в текущем исследовании,

решают большинство проблем, связанных с ложноположительными результатами при использовании антител EB-A2 [6].

Поскольку галактоманнан является водорастворимым углеводом, его можно обнаружить в образцах других жидкостей, полученных от пациентов с инвазивным аспергиллезом, включая мочу, спинномозговую жидкость, плевральную жидкость и жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [7]. Наблюдается тенденция к использованию образцов этих жидкостей в дополнение к сыворотке для диагностики инвазивного аспергиллеза. В частности, образцы мочи, не требующие инвазивных процедур для их получения, представляются перспективными для обнаружения галактоманнана.

Галактоманнан можно обнаружить в образцах мочи пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом, что указывает на то, что по крайней мере часть циркулирующего галактоманнана выводится почками. Однако мало что известно о фармакокинетике галактоманнана, его выведении почками и о корреляции между обнаружением галактоманнана в моче и прогрессированием заболевания. Кроме того, наличие в сыворотке пациента антител к галактоманнану, которые связываются с циркулирующим антигеном, может привести к тому, что почки будут выводить меньше антигена, что приведет к снижению его концентрации в моче. Перспективными являются исследования, которые позволят получить больше информации о кинетике и выведении галактоманнана, во время инфекции у разных групп пациентов. Для этих исследований, несомненно, также необходимы высокочувствительные количественные методы измерения.

Активно развивающимся оптическим методом детекции продуктов ферментативной реакции стала спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния (ГКР). Этот метод позволяет регистрировать целевые аналиты с пределами обнаружения на несколько порядков ниже, чем классическая колориметрия. Ранее, коллективом авторов была изучена возможность снижения предела обнаружения пероксидазной метки путем оптимизации регистрации продукта реакции окисления о-фенилендиамина (оФД) в 2,3-диаминофеназин (ДАФ) под

действием пероксидазы хрена [8]. В качестве наноструктур, обеспечивающих эффект ГКР, были выбраны коллоидные растворы серебряных наночастиц, получаемые модифицированным методом Леопольда-Лендла [9]. Данное исследование является примером практического применения ранее разработанной методики.

В качестве антител захвата и антител детекции (конъюгированных с пероксидазой хрена) были использованы моноклональные антитела 7В8. В лунки 96-луночного планшета, с иммобилизованными антителами захвата, вносили 100 мкл буфера (100 мМ Трис-НСl, рН 7.4, содержащий 0,05% Твин-20) с известной концентрацией галактоманнана и 100 мкл раствора конъюгата антител с пероксидазой хрена в сыворотке крови с предварительно удаленным нативным галактоманнаном. Планшет инкубировали в течение часа при 37С постоянно перемешивая. После завершения инкубации лунки планшета были 5 раз промыты 100 мМ Трис-НСl, рН 7.4, содержащим 0.05% Твин-20 и однократно 100 мМ натрий-цитратным буфером с рН 6. В осушенные после промывки лунки планшета было внесено 100 мкл субстратной смеси (1 мМ оФД и 80 мкМ Н₂О₂ в 100 мМ натрий-цитратном буфере при рН 6, с 5 мкг/мл БСА). Через 10 минут реакцию останавливали добавлением двукратного объема 1.5 М натрий цитратного буфера с рН 3. 20 мкл образца были смешаны с 20 мкл золя серебряных наночастиц (диаметр 40 ±1 нм), стабилизированных 20 мМ NaCl.

Капля смеси (20 мкл) была помещена на поверхность толстой алюминиевой фольги. Фокус спектрометра был погружен на 600 мкм в жидкость. Через две минуты после смешивания образца с серебряными наночастицами (начало агрегации) был получен спектр ГКР с использованием длины волны возбуждения 785 нм. Зависимость сигнала ГКР от концентрации галактоманнана определялась по аналитическим полосам ДАФ (733 и 1374 см⁻¹). Предел обнаружения (LOD) рассчитывался по калибровочной кривой как концентрация, соответствующая сигналу, равному среднему значению контрольных образцов (без галактоманнана) + 3 стандартных отклонения контрольных образцов.

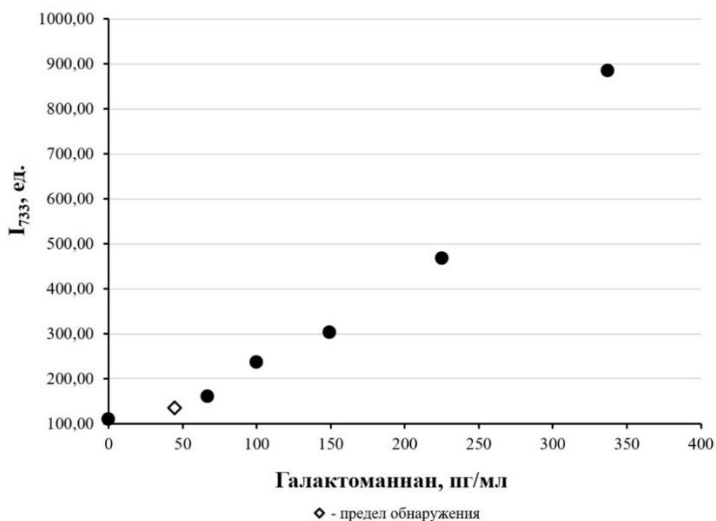


Рис. 1. Зависимость интенсивности ГКР сигнала от концентрации галактоманнана

Расчитанный предел обнаружения галактоманнана (40 пг/мл или 4 пг в пробе) в несколько раз лучше колориметрической методики (порядка 100 пг/мл). С одной стороны, это демонстрирует применимость методики на основе ГКР для регистрации результатов ИФА в реальной матрице (сыворотке крови). С другой стороны, для полного раскрытия потенциала высокочувствительной системы регистрации в реальном ИФА и дальнейшего снижения пределов обнаружения антигена необходима оптимизация условий для существенного снижения уровня неспецифической сорбции конъюгата.

Работа выполнена в рамках проведения фундаментального научного исследования по теме «Создание химико-аналитических систем на основе сверхчувствительных методов нанофотоники для мониторинга биологических рисков и предотвращения связанных с ними угроз» по Государственному заданию от 28.05.2024 г. № 075-00422-24-02, а также при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение №075-03-2024-401/3 от

30.05.2024). В работе использовано оборудование, приобретенное по Программе развития МГУ им. М.В. Ломоносова.

Список литературы

1. Denning D.W. et al. Sequencing the *Aspergillus fumigatus* genome // *Lancet Infect Dis.* 2002. Vol. 2. P. 251.
2. Herbrecht R. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 408.
3. Pinel C. et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis // *J. Clin. Microbiol.* 2003. Vol. 41. P. 2184.
4. Ascioğlu S. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 7.
5. Krylov V.B. et al. Reinvestigation of carbohydrate specificity of EB-A2 monoclonal antibody used in the immune detection of *Aspergillus fumigatus* galactomannan // *Heliyon.* 2019. Vol. 5, N. 1. e01173.
6. Matveev A.L. et al. Novel mouse monoclonal antibodies specifically recognize *Aspergillus fumigatus* galactomannan // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, N. 3. e0193938.
7. Viscoli C. et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis // *J. Clin. Microbiol.* 2002. Vol. 40. P. 1496.
8. Evtushenko E.G. et al. Highly Sensitive Measurement of Horseradish Peroxidase Using Surface-Enhanced Raman Scattering of 2,3-Diaminophenazine // *Molecules.* 2024. Vol. 29, N. 4. P. 793.
9. Leopold N., Lendl B. A New Method for Fast Preparation of Highly Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) Active Silver Colloids at Room Temperature by Reduction of Silver Nitrate with Hydroxylamine Hydrochloride // *J. Phys. Chem. B.* 2003. Vol. 107, N. 24. P. 5723.

УДК 616.127-005.8-002.616.24-036.12

Вохмянина Н.В., Евтеева Д.А., Юмагулов Д.А., Дадашов М.Л.

Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

Natalya.Vokhmyanina@szgmu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В статье рассматривается проблема гипергомоцистеинемии, связанная с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и возможностью понижения уровня гомоцистеина (ГЦ) фолиевой кислотой (вит. В₉) как кофактора, необходимого в реакциях метилирования ГЦ для перевода его в метионин. Факт коррекции уровня ГЦ фолиевой кислотой имеет большое практическое значение. Однако, возможность регулирования уровня ГЦ фолиевой до сих пор не получает достаточного подтверждения. Проведенное исследование было направлено для получения доказательств возможности коррекции уровня гомоцистеина фолиевой кислотой у больных ССЗ

Ключевые слова: *гомоцистеин (ГЦ), фолиевая кислота (вит. В₉), сердечно-сосудистая патология (ССЗ), инфаркт миокарда (ИМ)*

Vokhmyanina N.V., Evteeva D.A.,

Dadashov M.L., Yumagulov D.A.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

St. Petersburg

STUDY OF HOMOCYSTEINE AND FOLIC ACID LEVELS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

The article discusses the problem of hyperhomocysteinemia associated with development of cardiovascular diseases (CVD) and the possibility of lowering the level of homocysteine (Hcy) with folic acid (vit. B₉) as a cofactor necessary in the reactions of methylation of Hcy for its conversion to methionine. The fact of correction of the level of HC with folic acid is of great practical importance. However, the possibility of regulating the level of Hcy with folic acid has not yet received sufficient confirmation. The study was aimed at proving the possibility of correction of the level of homocysteine with folic acid in patients with CVD.

Keywords: *homocysteine (Hcy), folic acid (vit. 9), cardiovascular disease (CVD), myocardial infarction (MI)*

Введение. Патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире. В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы занимают первое место среди количества летальных исходов во всем мире. По данным Росстата за 2023 год от заболеваний сердечно-сосудистой системы количество летальных исходов составило 46,2% (814 тысяч человек из трудоспособного населения). В связи с этим ведется поиск новых возможностей прогнозирования, оценки риска, диагностики, профилактики, лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений

Установлено, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играют факторы, вызывающие воспаление, дисфункции эндотелия, фибринолиза, нарушения свертывающей системы, окислительного стресса и т.п. Именно гомоцистеин обладает указанным патологическим воздействием на организм. Имеются убедительные доказательства того, что повышенные уровни гомоцистеина могут снижать выработку и биодоступность оксида азота, а также усиливать окислительный стресс и воспаление эндотелиальных клеток сосудов. Гомоцистеин — это сульфгидрилсодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом в нормальном биосинтезе аминокислот метионина и цистеина, активно участвуя в цикле метилирования. Он метилируется до метионина, который подвергается S-аденозилрованию, образуя S-аденозилметионин (SAM), являющимся основным донором метила для всех реакций метилирования в клетках. S-аденозилметионин (SAM), который после отдачи метильной группы превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH). Гидролиз SAH приводит к дальнейшему образованию гомоцистеина и аденозина (рис. 1).

Соотношение SAM / SAH (индекс метилирования) было предложено для обозначения вероятности гипер- или гипометилирования.

SAH является мощным ингибитором метилтрансферазных реакций, вероятно, поэтому повышение SAH и низкий индекс метилирования коррелируют с глобальным гипометилированием.

При ССЗ низкий клиренс гомоцистеина вносит значительный вклад в повышение уровня SAH.

Таким образом, основная функция ГЦ в процессах метилирования заключается в резервном обеспечении организма метионином и цистеином.

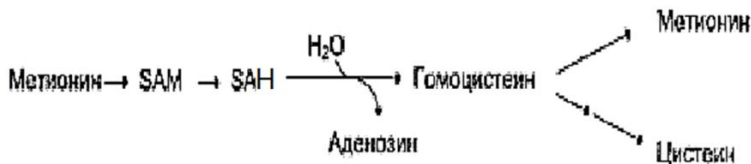


Рис. 1. Процесс образования SAM и SAH

Уровни фолата необходимы для реметилирования гомоцистеина и переводе его в метионин, а дефицит фолата может привести к гипергомоцистеинемии и изменению профиля метилирования ДНК.

Факт коррекции уровня ГЦ фолиевой кислотой и нормализацией процессов метилирования с помощью терапии фолатами, о чем свидетельствуют опубликованные в литературе результаты исследований, имеет большое практическое значение. Однако возможность регулирования уровня ГЦ фолиевой кислотой у больных ССЗ до сих пор не получает достаточного подтверждения.

Цель исследования. Провести лабораторные исследования и установить зависимость уровня гомоцистеина от фолиевой кислоты как доказательство возможности коррекции уровня гомоцистеина фолиевой кислотой у больных ССЗ.

Материал и методы исследования. В обследование были включены 51 пациент (из них 11 женщин и 40 мужчин), средний возраст которых составил $58 \pm 5,5$ лет. Забор крови проводился при поступлении в стационар. После проведения лабораторного и инструментального обследований с учетом клинической симптоматики и данных анамнеза, 21 пациенту был подтвержден диагноз «острого инфаркта миокарда», у 30 пациентов этот диагноз не был подтвержден.

Определение ГЦ и фолиевой кислоты проводилось на хемилюминесцентном анализаторе COBAS E400 plus Roshe

Результаты и их обсуждение (табл. 1, рис. 2). Гомоцистеин. В группе с подтвержденным диагнозом «острый инфаркт миокарда» средняя концентрация ГЦ в крови составила 14,6 (12,0–19,2) мкмоль/л по сравнению с 12,1 (10,9–14,9) мкмоль/л в группе пациентов без инфаркта миокарда, $p < 0,139$.

Референтное значение $< 2,0$ мкмоль/л.

Фолиевая кислота. В группе с подтвержденным диагнозом «острый инфаркт миокарда» средняя концентрация фолиевой кислоты в крови составила 7,13 (3,9–9,0) нг/мл по сравнению с 10,8 (7,85–13,3) нг/мл в группе пациентов без инфаркта миокарда, $p < 0,029$.

Референтное значение 3,0–18,7 нг/мл. По рекомендациям ВОЗ концентрация фолиевой кислоты от 3,0–6,0 нг/мл считается возможным дефицитом, меньше 3,0 нг/мл — дефицитом.

Коэффициент корреляции по Спирмену составил $-0,111$, p value 0,479.

Таблица 1

Полученные результаты гомоцистеина и фолиевой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Показатель	Пациенты с острым ИМ	Пациенты без ИМ, с СС патологией	p
Количество пациентов	21	30	
Возраст	58 [52,5;63,5]	57 [48;63,0]]	
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,6 [12,0;19,2]	12,1 [10,9;14,9]	0,139
Фолиевая кислота, нг/мл	7,13 [3,9;9,0]	10,8 [7,85;12,3]	0,029

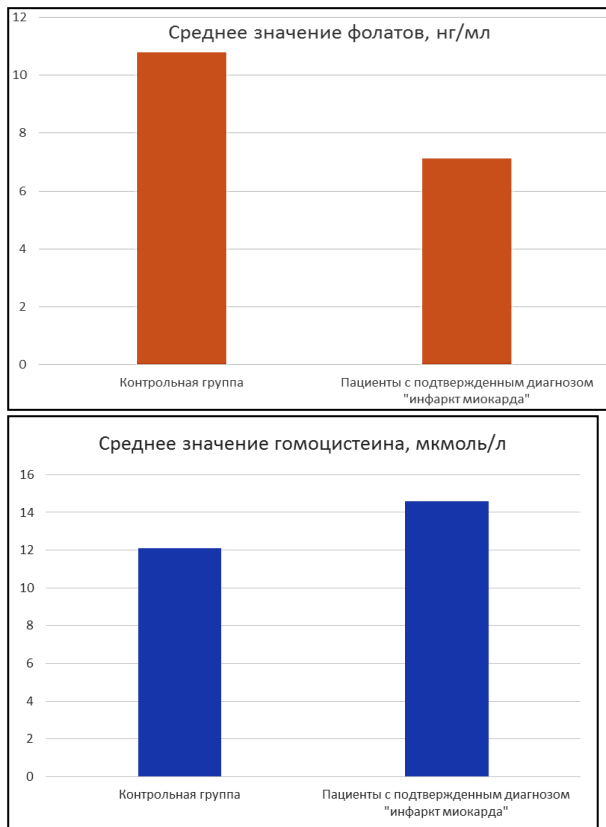


Рис. 2. Среднее значение фолатов и гомоцистеина у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Заключение. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что значения ГЦ у больных с инфарктом миокарда превышают референтные значения по сравнению с уровнем ГЦ у пациентов без инфаркта миокарда, но не являются статистически значимыми ($p < 0,139$). Это создает вероятность ошибочной интерпретации полученного результата и не позволяет применение гомоцистеина как основного маркера ССЗ.

Выявленная слабая отрицательная корреляция между фолиевой кислотой и гомоцистеином не может достоверно подтверждать зависимость уровня гомоцистеина от фолиевой кислоты.

Полученные результаты требуют проведения дополнительных исследований

Список литературы

1. Уточкин Ю.А., Лобанова Ю.И., Якшина А. Д. Сердечно-сосудистые заболевания в России: обзор статистики // Наука через призму времени. 2024. № 1 (82). С. 61–64.

2. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutr. J.* 2015 Jan 10; 14. P. 6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6. PMID: 25577237; PMCID: PMC4326479.

3. Gang Liu, Peng Bin, Tianwei Wang, Wenkai Ren, Jin Zhong, Jun Liang, Chien-An Andy Hu, Zhaoying Zeng, Yulong Yin, «DNA Methylation and the Potential Role of Methyl-Containing Nutrients in Cardiovascular Diseases», *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, Article ID 1670815, 7 p., 2017.

4. Садыкова А.Р., Сафиуллина А.Р., Нуриахметова К.Р. и др. Роль эпигенетических факторов в развитии и диагностике ишемической болезни сердца // *Вестник современной клинической медицины*. 2023. Т. 16, вып. 6. С. 123–129.

5. Koklesova L., Mazurakova A., Samec M., Biringer K., Samuel S.M., Büsselberg D., Kubatka P., Golubnitschaja O. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person // *EPMA J.* 2021 Nov 11; 12 (4). P. 477–505.

6. Huang J., Khatun P., Xiong Y., Liu B., Zhao Y. and Lyu Q. Intakes of folate, vitamin B6, and vitamin B12 and cardiovascular disease risk: a national population-based cross-sectional study // *Front. Cardiovasc. Med.* 10. P. 1237103.

7. Luo J.T., Zeng C.M., Zhao Y.M. et al. The relationship between homocysteine and cardiopulmonary exercise testing in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention // *BMC Cardiovasc Disord* 23, 3 (2023).

УДК [616-073.584+616-097]:543.424.2

Евтушенко Е.Г.^{1,2}, Гаврилина Е.С.¹, Васильева А.Д.¹,

Юрина Л.В.¹, Курочкин И.Н.^{1,2}

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН¹

Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова²

Москва

evtushenko@enzyme.chem.msu.ru

**МЕТОДИКА НА ОСНОВЕ ГИГАНТСКОГО
КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЙНИЯ 2,3-
ДИАМИНОФЕНАЗИНА ДЛЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ
РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ТВЕРДОФАЗНОГО
ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА**

Разработана высокочувствительная система измерения пероксидазной метки на основе гигантского комбинационного рассеяния 2,3-диаминофеназина с пределом обнаружения 67 фМ, рабочим диапазоном до 10 пМ и коэффициентом вариации 13%. Методика обладает потенциалом для дальнейшего совершенствования и использования в твердофазном иммуноферментном анализе.

Ключевые слова: пероксидаза; гигантское комбинационное рассеяние света; иммуноферментный анализ; о-фенилендиамин.

Evtushenko E.G.^{1,2}, Gavrulina E.S.¹, Vasilyeva A.D.¹,

Yurina L.V.¹, Kurochkin I.N.^{1,2}

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS

²Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University

Moscow

**THE PROTOCOL BASED ON SURFACE-ENHANCED RAMAN
SCATTERING OF 2,3-DIAMINOPHENAZINE FOR HIGHLY
SENSITIVE READOUT OF THE ENZYME-LINKED
IMMUNOSORBENT ASSAY RESULTS**

The protocol for highly sensitive peroxidase label measurement based on surface-enhanced Raman scattering of 2,3-diaminophenazine was developed. The limit of detection is 67 fM; the dynamic range spans up to 10 pM; the coefficient of variation is 13%. The protocol has the potential for further improvement and could be used for the enzyme-linked immunosorbent assay results readout.

Keywords: *peroxidase; surface-enhanced Raman scattering; enzyme-linked immunosorbent assay; o-phenylenediamine.*

Твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) является универсальной платформой, широко используемой в лабораторной диагностике для количественного определения различных антигенов в образцах биологических жидкостей. В подавляющем большинстве коммерчески доступных диагностических ИФА-наборов в качестве ферментной метки используется пероксидаза хрена. Колориметрическая методика регистрации результатов ИФА основана на ферментативной реакции окисления 3,3',5,5'-тетраметилбензидина под действием пероксида водорода, приводящей к окрашенному продукту. Постоянно растущие потребности клинической диагностики обуславливают появление наборов для определения новых маркеров, зачастую присутствующих в биологических жидкостях в низких концентрациях, недоступных для колориметрического измерения. Стандартным решением при определении антигенов в субпиколярных концентрациях является использование полимерной пероксидазы и/или более чувствительной системы регистрации на основе флуоресценции или усиленной хемилюминесценции. Все три подхода постоянно совершенствовались на протяжении нескольких десятилетий своего существования, и на настоящий момент наилучшие из описанных в литературе пределов обнаружения пероксидазной метки с их использованием составляют порядка десятков фМ (10^{-14} М) [1, 2]. И флуоресценция, и хемилюминесценция являются оптическими бесконтактными методами, что позволяет конструировать устройства для быстрого последовательного считывания сигнала с целого массива лунок ИФА.

Потенциальной альтернативой флуоресценции и хемилюминесценции может служить эффект гигантского комбинационного рассеяния (ГКР), в англоязычной литературе *surface-enhanced Raman scattering (SERS)*. Этот оптический метод также позволяет регистрировать соединения с типичными пределами обнаружения на уровне долей-единиц нМ, что в сочетании с десятками минут ферментативного накопления продукта потенциально дает предел обнаружения пероксидазной метки на уровне единиц фМ. Первый пример ИФА с ГКР

регистрацией на основе реакции окисления *o*-фенилендиамина (оФД) был описан в 1997 году [3], однако он являлся, скорее, демонстратором принципа, поскольку обладал узким рабочим диапазоном концентраций антигена и пределом обнаружения, сравнимым с колориметрической системой — около 1 пМ (10^{-12} М). Подход получил развитие в более чем 15 опубликованных работах с использованием различных субстратов пероксидазы, а также других ферментных меток (см. раздел «Имуноферментный анализ с использованием спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния» в обзоре [4]). Однако всем описанным методикам ИФА на основе ГКР присуще существенное ограничение, которое не позволило в полной мере раскрыть потенциал подхода — отсутствие глубокой оптимизации условий проявления эффекта ГКР, являющихся ключевым фактором для достижения низких пределов обнаружения ферментной метки и, как следствие, антигена в ИФА.

Таким образом, представляет значительный практический интерес изучение потенциала снижения предела обнаружения пероксидазной метки с акцентом на оптимизации эффективности ГКР. В качестве усиливающих наноструктур были выбраны коллоидные растворы серебряных наночастиц, получаемые модифицированным методом Леопольда-Лендла [5] и широко используемые для ГКР. Средний гидродинамический диаметр частиц составлял 39–41 нм [6, 7]; в роли стабилизатора поверхности выступал хлорид-анион. Перспективной ферментативной реакцией для ГКР регистрации пероксидазы является окислительная димеризация оФД (рис. 1), приводящая к 2,3-диаминофеназину (ДАФ). Во-первых, структура и химические свойства продукта значительно отличается от таковых для субстрата, что позволяет предположить наличие условий, при которых реализуется селективная регистрация малых количеств ДАФ на фоне избытка оФД. Во-вторых, оба соединения устойчивы и коммерчески доступны, поэтому оптимизацию эффективности ГКР-регистрации можно проводить в контролируемых условиях с использованием модельных смесей.

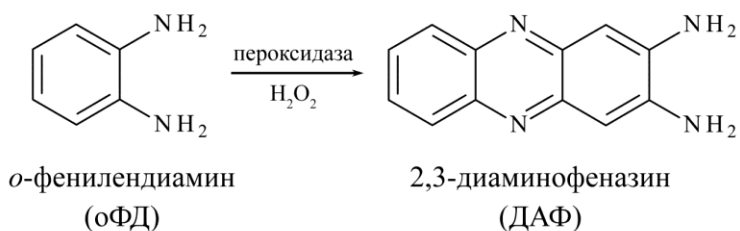


Рис. 1. Схема реакции окислительной димеризации *o*-фенилендиамина

На первом этапе были исследованы спектры ГКР чистого ДАФ в диапазоне рН от 2 до 8,1 с использованием длины волны возбуждения 785 нм. Было показано, что с использованием серебряных наночастиц диаминофеназин обладает интенсивными спектрами ГКР во всем исследуемом диапазоне рН; переход между спектрами двух его кислотно-основных форм происходил в соответствии с литературным значением рКа (5,1). Спектры ГКР нейтральной и протонированной форм демонстрировали хорошее соответствие спектрам обычного комбинационного рассеяния, полученным с твердых ДАФ и гидрохлорида ДАФ соответственно [6]. Все эти факты свидетельствуют в пользу того, что наблюдаемые спектры ГКР относятся именно к ДАФ, а не к продукту какой-либо побочной реакции, что является частым осложнением в аналитических приложениях ГКР.

Спектры ГКР субстрата (oФД) содержали большое количество полос и демонстрировали как рН, так и концентрационную зависимость в диапазоне от 0,1 до 10 мМ. Было показано, что спектры ГКР регистрируются только для нейтральной формы oФД, вероятно, вследствие образования донорно-акцепторных связей Ag-N между двумя незаряженными аминогруппами и поверхностными атомами серебра. И поэтому при рН <4 интенсивность полос oФД резко снижается. Весь набор дополнительных полос, наблюдаемых при рН >4, можно отнести к продуктам окисления oФД под действием минорных количеств серебра (I), неизбежно присутствующих в препаратах серебряных наночастиц из-за их медленного окисления кислородом воздуха. Основанием для такого отнесения служит отсутствие этих полос в спектрах oФД, полученных с использованием золотых наночастиц

или серебряных наночастиц в восстановительной атмосфере [7]. Исходя из наблюдаемого характера зависимостей интенсивности спектров субстрата и продукта от рН, можно ожидать, что в кислой области, при рН <4 возможна селективная ГКР детекция ДАФ на фоне сильно превосходящих концентраций оФД.

Эксперименты с модельными смесями, содержащими 0, 100 или 500 нМ ДАФ на фоне 1 мМ оФД подтвердили высказанное предположение. Оптимизировав концентрации агрегирующих агентов для двух аналитических полос ДАФ (733 и 1374 см⁻¹) при рН ≈ 0.3 (серная кислота), 2 (глициновый буфер), 3 и 4 (цитратный буфер), было показано, что наибольшая интенсивность полос продукта достигается при рН=3 и концентрации цитратного буфера около 1 М. При более высоких значениях рН усиливается конкуренция между субстратом и продуктом за связывание с поверхностью серебра. При более низких значениях рН диаминофеназин частично переходит в дважды протонированную форму (рКа ≈ 1), эмпирически демонстрирующую менее интенсивные спектры ГКР.

Также было изучено влияние концентрации хлорид-иона (стабилизатора поверхности наночастиц) на интенсивность спектров ГКГ продукта в его модельных смесях с субстратом. Было показано, что оптимальной концентрацией хлорида является 20 мМ. Таким образом, изучение ключевых факторов, влияющих на эффективность ГКР регистрации ДАФ на фоне оФД, привело к следующей процедуре: пероксидазную реакцию необходимо проводить в рН-оптимуме фермента (5-6) при концентрации оФД 1 мМ в течение требуемого времени. Далее следует остановка реакции путем добавления концентрированного цитратного буфера с рН=3 до конечной концентрации 1 М. Полученный раствор необходимо смешать 1:1 с золем серебряных наночастиц, стабилизированных 20 мМ NaCl. Через 2 минуты агрегации частиц производится измерение спектра ГКР с использованием длины волны возбуждения 785 нм, аналитические полосы 733 и 1374 см⁻¹.

В этих условиях была получена зависимость сигнала ГКР от концентрации пероксидазы (рис. 2). Реакцию проводили в течение 10 минут при рН=6 и концентрации пероксида водорода 80 мкМ. Для полосы 733 см⁻¹ были рассчитаны аналитические характеристики методики: предел обнаружения пероксидазы

67 фМ, рабочий диапазон до 10 пМ, средний коэффициент вариации в рабочем диапазоне 13%.

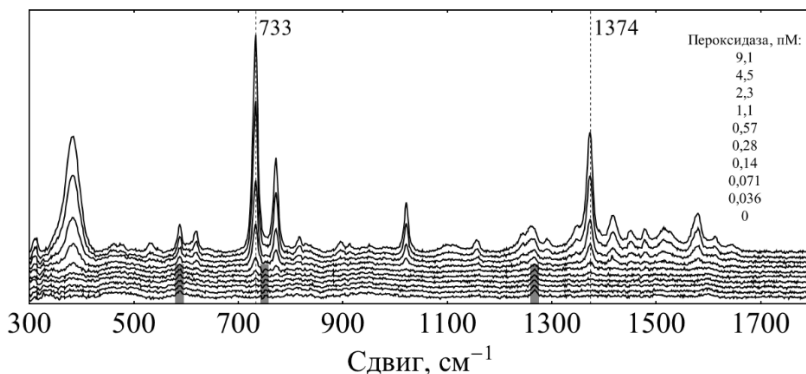


Рис. 2. Спектры ГКР, полученные при разных концентрациях пероксидазы. Из каждого спектра вычтена полиномиальная базовая линия. Пунктирными линиями помечены аналитические полосы ДАФ. Серым затенением помечены полосы оФД низкой интенсивности

Разработанная методика на настоящий момент может рассматриваться как лабораторный прототип, поскольку условия проведения ферментативной реакции были взяты из литературы для колориметрической методики [8]. Однако полноценное раскрытие потенциала ГКР путем рациональной оптимизации его эффективности уже приводит к пределу обнаружения пероксидазной метки, сравнимому с наилучшими из опубликованных систем на основе флуоресценции или усиленной хемилюминесценции. Дальнейшее совершенствование данной методики на основе ГКР представляется весьма перспективным.

Отдельно стоит отметить малый требуемый объем образца. В исследовательском прототипе с ручными операциями для удобства манипуляций использовался объем 20 мкл, однако регистрируемый сигнал ГКР происходит из гораздо меньшего объема суспензии агрегированных наночастиц, представляющего из себя вытянутый эллипсоид длиной около 1 и диаметром около 0,1 мм. Существенный потенциал миниатюризации делает данную методику привлекательной для использования в

высококочувствительных микрофлюидных системах [9], в частности в чипах или картриджах автоматизированных устройств персонализированной медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 22-14-00213. В работе использовано оборудование, приобретенное по Программе развития МГУ им. М.В. Ломоносова.

Список литературы

1. Iwata R. et al. Stable and General-Purpose Chemiluminescent Detection System for Horseradish Peroxidase Employing a Thiazole Compound Enhancer and Some Additives // *Anal. Biochem.* 1995. Vol. 231, N. 1. P. 170–174.

2. Acharya A.P. et al. A fluorescent peroxidase probe increases the sensitivity of commercial ELISAs by two orders of magnitude // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49, N. 88. P. 10379–10381.

3. Dou X. et al. Enzyme Immunoassay Utilizing Surface-Enhanced Raman Scattering of the Enzyme Reaction Product // *Anal. Chem.* 1997. Vol. 69, N. 8. P. 1492–1495.

4. Курочкин И.Н. и др. Ферменты в развитии физико-химических методов для биомедицинских исследований // *Вестник Московского университета. Серия 2 Химия.* 2023. Т. 64, № 4. С. 353–376.

5. Leopold N., Lendl B. A New Method for Fast Preparation of Highly Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) Active Silver Colloids at Room Temperature by Reduction of Silver Nitrate with Hydroxylamine Hydrochloride // *J. Phys. Chem. B.* 2003. Vol. 107, N. 24. P. 5723–5727.

6. Евтушенко Е.Г. и др. Применение гидроксиламиновых зольей наночастиц серебра для получения референсных спектров гигантского комбинационного рассеяния // *Квантовая электроника.* 2023. Т. 53, № 1. С. 25–28.

7. Evtushenko E.G. et al. Highly Sensitive Measurement of Horseradish Peroxidase Using Surface-Enhanced Raman Scattering of 2,3-Diaminophenazine // *Molecules.* 2024. Vol. 29, N. 4. P. 793.

8. Fornera S., Walde P. Spectrophotometric quantification of horseradish peroxidase with o-phenylenediamine // *Anal. Biochem.* 2010. Vol. 407, N. 2. P. 293–295.

9. Panneerselvam R. et al. Microfluidics and surface-enhanced Raman spectroscopy, a win-win combination? // Lab Chip. 2022. Vol. 22, N. 4. P. 665–682.

УДК 61.616-71

**Калиничева Ю.А., Черноусов Я.О., Мосина А.А., Ефанова П.Ю.,
Асатрян Т.Т., Кобзева Н.Г., Гайковая Л.Б.**

*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург*

kalinicheva00@mail.ru, Yaroslav2000yar@gmail.com

**СРАВНЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛИЗАТОРОВ MINDRAY И
BECKMAN COULTER. ВОЗМОЖНОСТЬ**

ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

В статье представлен сравнительный анализ гематологических показателей, полученных на анализаторах BC-6800 (Mindray, Китай) и Unicell DxH 800 (Beckman Coulter, США). На основании полученных данных проверялась сопоставимость результатов нового для российского рынка анализатора Mindray, что позволит лучше интегрировать его в лабораторную практику.

Ключевые слова: гематологический анализатор, общий анализ крови, аналитические характеристики.

**Kalinicheva Y.A., Chernousov Y.O., Mosina A.A., Efanova P.Y.,
T.T. Asatryan, N.G. Kobzeva, L.B. Gaikovaya**

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

**COMPARISON OF ANALYTICAL CHARACTERISTICS OF
HAEMATOLOGY ANALYZERS MINDRAY AND BECKMAN
COULTER. POSSIBILITY OF IMPORT SUBSTITUTION IN
MODERN CONDITIONS**

The article presents a comparative analysis of haematological parameters obtained on analyzers BC-6800 (Mindray, China) and Unicell DxH 800 (Beckman Coulter, USA). Based on the obtained data the comparability of the results of the new Mindray analyzer for the Russian market was checked which will allow better integration into laboratory practice.

***Keywords:** haematology analyzer, complete blood count, analytical characteristics.*

Актуальность. Сложившиеся в настоящее время ограничения недружественных стран на поставки российским медицинским организациям современного лабораторного оборудования, расходных материалов и комплектующих к ним способствуют поиску альтернативных путей организации работы клиничко-диагностических лабораторий. Появление на рынке китайской фирмы Mindray способствует замещению используемого оборудования на аналогичные приборы данной фирмы. Новизна оборудования требует проверки на сопоставимость результатов с анализаторами известных фирм (Sysmex, Beckman Coulter и др.).

В исследованиях 2016 г. О. Ciepiela [1] была установлена сходимость только по двум показателям — лимфоцитам и гемоглобину. Приборная линейка постоянно совершенствовалась. Уже в 2019 г. J.Wang и соавторы провели сравнение анализатора фирмы Mindray BC-5180 с широко используемыми анализаторами фирмы Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония), которое показало согласованность получаемых результатов и возможность их взаимозаменяемости [2].

В аналогичном исследовании М.В. Ribeiro и соавторы (2022) было проведено сравнение анализаторов Mindray BC-6800 и URIT 5500 (URIT, Китай). Получены данные, согласно которым показатели лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), гемоглобина (Hb) и тромбоцитов (PLC) [3] были сопоставимы.

В связи с необходимостью дублирования оборудования Beckman Coulter (США) было проведено сравнительное исследование гематологического анализатора BC-6800Plus (Китай) и DxH 800 (США) с целью решения вопроса возможном замещении на Mindray (Китай). В задачи исследования входило сравнение аналитических характеристик гематологических анализаторов фирм Mindray и Beckman Coulter.

Материалы и методы. В ходе сравнительного исследования была параллельно протестирована серия из 50 образцов крови пациентов разного пола и возраста, госпитализированных в клинику Петра Великого. Образцы крови были отобраны в рамках рандомизированного забора, и выбор пробы не основывался на

состоянии здоровья пациентов и предшествующих анализах. Кровь забирали в вакутейнеры с КЗЭДТА и проводили гематологические исследования на анализаторах Mindray BC-6800Plus и Beckman Coulter Unicel DxH 800 с определением 22 показателей.

Оценивали следующие параметры: лейкоциты (WBC), относительное содержание нейтрофилов (NE%), относительное содержание лимфоцитов (LY%), относительное содержание моноцитов (MO%), относительное содержание эозинофилов (EO%), относительное содержание базофилов (BA%), абсолютное содержание нейтрофилов (NE#), абсолютное содержание лимфоцитов (LY#), абсолютное содержание моноцитов (MO#), абсолютное содержание эозинофилов (EO#), абсолютное содержание базофилов (BA#), эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), тромбоциты (PLT), средний объем тромбоцитов (MPV), тромбоцит (PCT) и ширина распределения тромбоцитов (PDW).

Анализ данных осуществлялся в программе «Microsoft Excel» с расчетом t-критерия Стьюдента, критерия Пирсона и анализа Бланда–Альтмана, сравнение графиков нормального распределения. При расчете критерия Стьюдента учитывались только статистически значимые различия при $p < 0,05$. При расчете показателя корреляции Пирсона для оценки силы корреляционной связи использовалась шкала Чеддока: r от 0 до 0,3 — связь слабая; от 0,3 до 0,5 — умеренная; от 0,5 до 0,7 — заметная; от 0,7 до 0,9 — высокая; более 0,9 — весьма высокая.

Результаты. Полученные данные были представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей крови, полученных на гематологических анализаторах Mindray BC-6800Plus (Китай) и Beckman Coulter Unicel DxH 800 (США)

Показатель	DxH 800	BC-6800 plus	p	Критерий Пирсона	Теснота корреляционной связи
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	8,068 [0,7–36,8]	8,1006 [0,66–38,37]		0,9	Весьма высокая
NE%, %	60,77 [14,4–97,46]	61,544 [14,2–94,5]		0,9	Весьма высокая
LY%, %	26,9346 [0,78–82,12]	26,622 [1–82,3]		0,9	Весьма высокая
MO%, %	9,1922 [1,02–27,92]	7,58 [1,2–18]		0,9	Весьма высокая
EO%, %	2,3184 [0–12,9]	2,518 [0–12,3]		0,9	Весьма высокая
BA%, %	0,7576 [0,06–4,25]	0,46 [0–4,5]	0,05	0,8	Высокая
NE#, $10^9/\text{л}$	5,02144 [0,11–25,02]	5,09486 [0,13–26,78]		0,9	Весьма высокая
LY#, $\times 10^9/\text{л}$	2,21648 [0,08–30,18]	2,3832 [0,11–31,57]		0,9	Весьма высокая
MO#, $\times 10^9/\text{л}$	0,6135 [0,06–2,22]	0,5142 [0,06–1,8]		0,9	Весьма высокая
EO#, $\times 10^9/\text{л}$	0,14892 [0–0,52]	0,161 [0–0,59]		0,9	Весьма высокая
BA#, $\times 10^9/\text{л}$	0,0548 [0–0,4]	0,0264 [0–0,15]	0,05	0,3	Умеренная
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,5176 [1,23–6,98]	3,5574 [1,33–5,68]		0,9	Весьма высокая
HGB, г/л	105,56 [51–165]	104,3 [51–150]		0,9	Весьма высокая
HCT, л/л	0,31282 [0,146–0,505]	0,32078 [0,159–0,457]		0,9	Весьма высокая
MCV, фл	91,002 [62,8–124,1]	91,946 [65,3–121,8]		0,9	Весьма высокая
MCH, пг	30,778 [18,8–41,4]	29,87 [18,5–39,4]		0,9	Весьма высокая
MCHC, г/л	337,74 [300–358]	325,12 [284–350]	0,05	0,7	Высокая

RDW, %	17,008 [12,5–38,7]	15,868 [11,7–34,8]		0,9	Весьма высокая
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	229,66 [2–643]	252,46 [0–669]		0,9	Весьма высокая
MPV, фл	8,66 [0–13,2]	9,83 [0–14,9]	0,05	0,5	Заметная
PCT, %	0,18704 [0–0,428]	0,2424 [0–0,624]	0,05	0,9	Весьма высокая
PDW, %	16,474 [0–20,4]	15,028 [0–18,1]		0,4	Умеренная

При анализе полученных данных были обнаружены значимые отличия между данными с анализаторов и пониженная степень корреляции у 4 показателей ВА%, ВА#, МСНС, МРV), которые дополнительно проверили для подтверждения возможности сопоставления результатов методом анализа Бланда–Альтмана. Были составлены графики отклонений, представляющие собой двумерную декартову координату, где по оси «х» представлены средние значения результатов, полученных на приборах, а по оси «у» представлены проценты разницы между двумя устройствами и среднее значение их выборки. Верхняя и нижняя границы графика обозначают пределы согласованности в 95%, выраженные через среднее значение $\pm 1,96$ SD, где SD — стандартное отклонение. Результаты представлены на рис. 1–4.

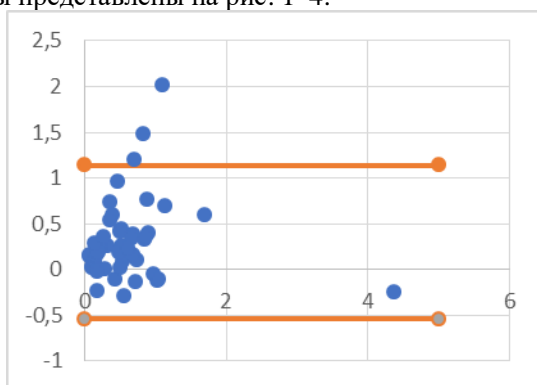


Рис. 1. График отклонений для показателя ВА% (анализ Бланда–Альтмана)

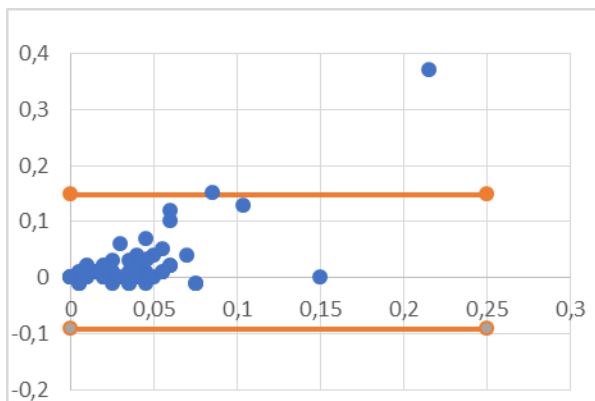


Рис. 2. График отклонений для показателя ВА# (анализ Бланда–Альтмана)

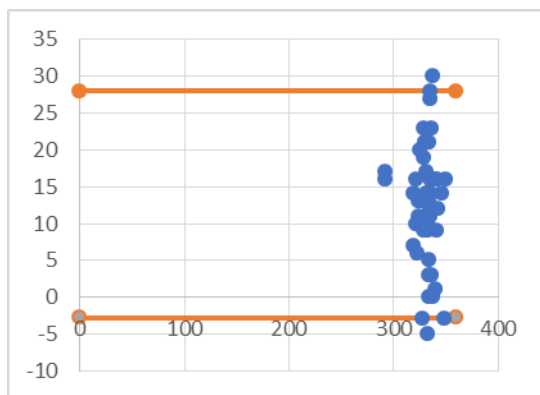


Рис. 3. График отклонений для показателя МСНС (анализ Бланда–Альтмана)

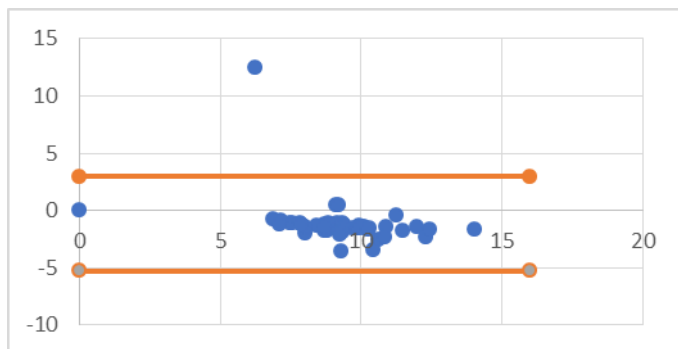


Рис. 4. График отклонений для показателя MPV (анализ Бланда–Альтмана)

Обсуждение. В результате анализа полученных данных с 2 анализаторов большинство измеренных и расчетных параметров имело «весьма высокую» степень корреляции и отсутствие значимых различий между данными выборок с обоих приборов, кроме 4 показателей: ВА%, ВА# и расчетных параметров — МСНС и MPV.

Дополнительно методом Бланда–Альтмана оценили сопоставимость результатов измерения ВА%, ВА#, МСНС и MPV. Было показано, что разброс показателей равномерно распределен ниже горизонтальной линии среднего отклонения, и большая часть полученных результатов находится в рамках предела согласия. Результаты с обоих анализаторов имеют более 95% точек в границах предела согласованности (ВА% — 96%, ВА# — 98%, МСНС — 96%, MPV — 98%), соответствующих требованиям согласованности, что нами расценивалось, как результаты с двух приборов согласуются и анализаторы взаимозаменяемы.

Полученные различия между показателями ВА% и ВА# возможно связано отличием измерительных технологий, заложенных в основу работы приборов. Так, анализаторы фирмы Beckman Coulter [4] используют технологии Volume-Conductivity-Scatter для подсчета и дифференцировки лейкоцитов. Volume-Conductivity-Scatter — технология, используемая в гематологических анализаторах для дифференциального анализа клеток в нативном состоянии без существенных морфологических изменений. Трехмерный анализ дифференцировки лейкоцитов

включает в себя одновременный компьютерный анализ клеток по объему, электропроводности и рассеиванию лазерного луча. Клетки анализируются в постоянном и переменном токах и с использованием гелий-неонового лазера для определения объема, формы, структуры и содержимого ядра, и клеточных компонентов. Прибор проводит diff-анализ, делит все лейкоциты на пять основных популяций: лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы и базофилы.

В то же время технологией выбора Mindray [5] для подсчета интересующих нас параметров являются SF Cube. SF Cube — технология, используемая в гематологических анализаторах для дифференцировки лейкоцитов, ретикулоцитов, ядерных эритроцитов, с методом эффективной маркировки. После прохождения реакции с реагентами исследуемые клетки крови подвергаются трехмерному анализу с благодаря облучению лазерного луча под двумя углами и регистрации флуоресценции. Трехмерная диаграмма рассеивания позволяет точно распознавать и дифференцировать клетки крови, в частности, выявлять патологические популяции, которые не удастся обнаружить другими методами. Основным отличием является наличие канала WNB с областью Bas, в котором базофилы проходят дифференцировку отдельно от других популяций клеток. Данный метод обеспечивает большую чувствительность при подсчете базофилов и с этим могут быть обусловлены полученные различия.

Отличия в расчетных показателях MCHC, MPV могут объясняться различиями в программной части их подсчета. Имеющиеся различия не являются критическими для оценки получаемых данных.

Гематологические анализаторы китайского производства в настоящее время широко используются в работе клинико-диагностических лабораторий. Современное программное обеспечение новых приборов позволяет в полной мере определять как измеряемые параметры, так и расчетные, для которых используются сопоставимые с известными фирмами формулы.

В настоящее время всё большим спросом на рынке пользуются гематологические анализаторы фирмы Mindray, которые стали альтернативой для замены анализаторов фирм-производителей, попавших под санкции. Возможность применения более

доступных гематологических анализаторов без сомнений в точности измеряемых результатов и изменений в привычной картине результатов вносит значимый вклад в развитие доступности высокотехнологичной лабораторной диагностики. Однако окончательный вывод об замене анализаторов на альтернативный вариант можно сделать только после проведения клинично-экономического анализа и обоснования экономической целесообразности [6].

Вывод. Статистическая обработка полученных данных с двух анализаторов показала, что значения WBC, NE%, LY%, MO%, EO%, NE#, LY#, MO#, EO#, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, RDW, PLT имеют «весьма высокую» степень корреляции. В проведенном нами исследовании гематологические анализаторы BC-6800Plus (Mindray, Китай) и Unicel DxH 800 (Beckman Coulter, США) в сходных условиях и на одинаковых образцах крови показали высокую долю сходимости результатов, что облегчает возможность перехода между ними.

Заключение. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что китайские анализаторы уже предлагают технологии сопоставимые и в некоторых технологиях даже превосходящие уровень известных на рынке фирм.

Современные гематологические анализаторы китайского производства фирмы Mindray показывают высокий уровень достоверности и могут рассматриваться в качестве альтернативы известным фирмам-производителям оборудования, что может положительно сказаться на процессе импортозамещения в ходе поддержания качества работы лаборатории.

Список литературы

1. Ciepela O., Kotuła I., Kierat S., Sieczkowska S., Podsiadłowska A., Jenczelewska A., Księżarczyk K., Demkow U. A Comparison of Mindray BC-6800, Sysmex XN-2000, and Beckman Coulter LH750 Automated Hematology Analyzers: A Pediatric Study // J. Clin. Lab Anal. 2016
2. Wang J., Zhao S., Su Z., Liu X. Analytical comparison between two hematological analyzer systems: Mindray BC-5180 vs Sysmex XN-1000 // J. Clin. Lab Anal. 2019
3. Ribeiro M.B., Brito C.S., Brito Junior L.C. Comparative evaluation between Mindray BC-6800 and URIT 5500 hematology

analyzers, with emphasis on the ability to detect blasts in patients with acute leukemia / Avaliação comparativa entre analisadores hematológicos Mindray BC-6800 e URIT 5500, com ênfase na capacidade de detecção de blastos em pacientes portadores de leucemia aguda // Rev. Med. (São Paulo). 2022 March-April;101.

4. BC-6800Plus, анализатор гематологический автоматический. Руководство оператора. Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, 2017-2022 гг.

5. Система цитологического анализа UniCel DxH 800 Coulter и система цитологического анализа UniCel DxH 600 Coulter. Инструкция по эксплуатации № B16482AC. Beckman Coulter, Inc. U.S.A, 2013

6. Гайковая Л.Б., Бурбелло А.Т., Ермаков А.И., Федоренко А.С., Вавилова Т.В., Комок М.В. Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебнопрофилактическом учреждении // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014. Т. 7. № 1. С. 8–12.

УДК 616-073.96:615.074:543.94

***Константинова Т.С.¹, Сорокина О.Н.², Воробьева А.К.³,
Прусаков К.А.⁴, Алдаров К.Г.⁵***

*^{1,2,3}Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
^{4,5}Федеральный научно-клинический центр Физико-химической
медицины им. Ю.М. Лопухина
Москва*

*ts.konst@gmail.com¹; alsiona@gmail.com²;
ak.vorobyova@gmail.com³; kaprusakov@gmail.com⁴;
aldarow@mail.ru⁵*

МИКРОФЛЮИДНАЯ БИОАНАЛИТИЧЕСКАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА ЗАКРЫТОГО ТИПА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Разработана микрофлюидная биоаналитическая тест-система закрытого типа для реализации метода ИФА на микрочастицах с электрохимическим детектированием. Апробация устройства проводилась на примере определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в образцах сыворотки крови человека. Время полного аналитического цикла составляет 25 мин с пределом определения 560 пг/мл.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ, дифференциально-импульсная вольтамперометрия, лаборатория на чипе.

**Konstantinova T.S.¹, Sorokina O.N.², Vorobyova A.K.³,
Prusakov K.A.⁴, Aldarow K.G.⁵**

^{1,2,3}*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS*

^{4,5}*Yu.M. Lopukhin Federal Research and Clinical Center of
Physical-Chemical Medicine FMBA*

Russia, Moscow

CLOSED-TYPE MICROFLUIDIC BIOANALYTICAL ASSAY FOR PROTEIN MARKERS DETECTION IN HUMAN SERUM

A closed-type microfluidic bioanalytical platform was developed for ELISA on microparticles with electrochemical detection. The device was tested using the example of determining the N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide in human serum samples. The time for a full analytical cycle is 25 min with the limit of detection 560 pg/ml.

Keywords: *enzyme linked immunosorbent assay, differential pulse voltammetry, laboratory on a chip.*

Введение. В настоящей работе представлено устройство лаборатории на чипе [1, 2] для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) на микрочастицах с электрохимическим (ЭХ) детектированием. Эффективность анализа обусловлена совокупностью аналитических и технологических подходов, применяемых при разработке тест-системы. Использование микрочастиц в качестве гетерогенной фазы при сборке иммунологического комплекса антиген-антитело (АГ-АТ) позволяет преодолевать диффузионные и количественные ограничения [3, 4], характерные для гетерогенных процессов на плоских поверхностях. Применение принципов фильтрации дает возможность осуществлять равномерную промывку сформировавшегося иммунологического комплекса, исключая «мертвые» объемы, где могут оставаться не связавшиеся компоненты. Предварительная пассивация фильтрующей мембраны и реакционной камеры раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) позволила минимизировать неспецифические взаимодействия в картридже.

Апробация тест-системы с микрофлюидным картриджем проводилась на примере определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови здоровых людей и пациентов с диагнозом острая сердечная недостаточность. Предел обнаружения для NT-proBNP в системе составил 560 пг/мл при общем времени анализа 25 мин.

Материалы и методы. *Ковалентная модификация микрочастиц и конъюгирование антител с ферментной меткой.* Ковалентная иммобилизация антител (АТ) захвата к NT-proBNP на поверхности микрочастиц SileksMag-NH₂ (ООО «Силекс», Россия) проводилась по методике производителя. Конъюгирование антител детекции к NT-proBNP с ферментом щелочной фосфатазой (Toyobo enzymes, Япония) проводилось методом сшивки через модификацию АТ N-сукцинимидил-S-ацетилпропионатом (Thermo Fisher, США) и фермента через сульфосукцинимидил 4-[N-малеидометил]-циклогексан-1-карбоксилат (Thermo Fisher, США), согласно протоколу производителя.

Ферментативная реакция и детектирование электрохимического сигнала. Мононатриевая соль 1-нафтилфосфата (Sorachim, Швейцария) использовалась как электрохимический субстрат для щелочной фосфатазы. При ферментативном гидролизе субстрата в щелочной среде (pH 9,5–10) образуется электрохимически активный продукт — 1-нафтол. В результате электрохимической реакции на поверхности рабочего электрода 1-нафтол окисляется до 1,4-нафтохинона. ЭХ сигналы регистрировали методом дифференциально-импульсной вольтамперометрии (ДИВАМ) на потенциостате Corrtest CS350M (Wuhan Corrtest Instruments Corp., Ltd., КНР) при условиях $E_{\text{begin}}=0,05$ В, $E_{\text{end}}=0,5$ В, $\Delta E=12,5$ мВ, $E_{\text{puls}}=50$ мВ, $t_{\text{puls}}=0,06$ с, $N_{\text{puls}}=0,5$. В работе использовались двухэлектродные электрохимические сенсоры (ООО «Компания «Элта», Россия) с золотым рабочим электродом круглой формы диаметром 2 мм и кольцевым электродом сравнения Ag/AgCl, изготовленные по технологии трафаретной печати на лавсановых подложках.

Конструкция картриджа и системы управления клапанами и потоками. Картридж представляет собой многослойную конструкцию из полиметилметакрилата и акрилового адгезива, в

которой резервуары с реагентами соединяются между собой тонкими капиллярами для перекачивания жидкостей, их смешивания и выполнения процедуры ИФА. Управление потоками в картридже осуществляется по алгоритму путем разрежения с помощью контроллера микрожидкостного потока OVI MK3+ (Elveflow, Франция). Для переключения между потоками используется поворотный клапан. Пробоподготовка осуществляется в реакционной камере с фильтрующим дном из гидрофильной микрофильтрующей мембраны с размерами пор 0,45 мкм.

Экспериментальная часть. Принцип иммунологического анализа на микрочастицах. ИФА на микрочастицах с ЭХ детектированием включает в себя следующие этапы: сборка иммунологического комплекса АГ-АТ на поверхности микрочастиц, отмывка комплекса от несвязавшихся компонентов, наработка ЭХ активного продукта, регистрация и обработка ЭХ сигнала (рис. 1), выполнение которых проводится в автоматическом режиме в микрофлюидном устройстве — картридже.

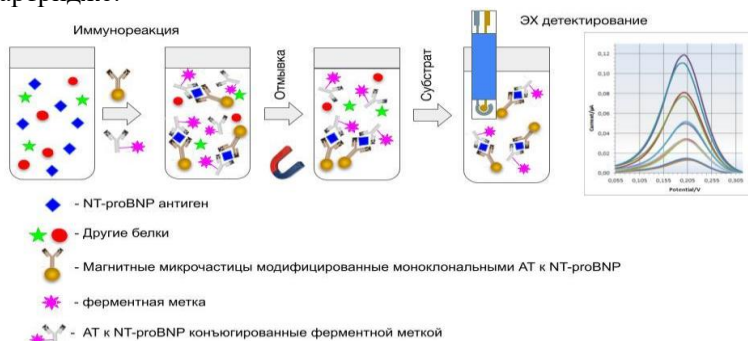


Рис. 1. Схема иммуноферментного анализа на микрочастицах с электрохимическим детектированием сигнала

На рис. 2 представлена схема картриджа с резервуарами для хранения реагентов, реакционной камерой, резервуаром для сброса отходов, резервуаром для регистрации сигнала, каналами, соединяющими резервуары и двумя поворотными клапанами. Первый многопозиционный поворотный распределительный клапан предназначен для последовательного подключения

резервуаров для хранения реагентов к реакционной камере. Второй многопозиционный поворотный распределительный клапан предназначен для последовательного подключения вакуумного разрежения и атмосферного давления к элементам картриджа, а также для откачки растворов из реакционной камеры в резервуар сбора отработанных реагентов или в резервуар для сбора продуктов анализа.

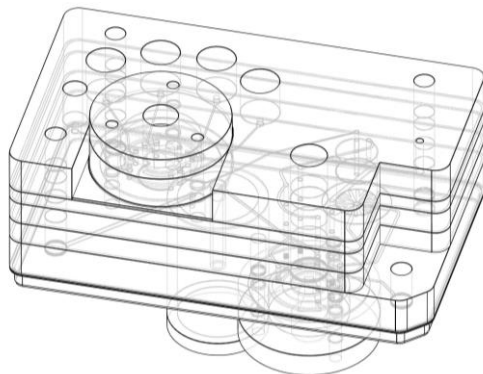


Рис. 2. Схема микрофлюидного картриджа для проведения ИФА на микрочастицах с электрохимическим детектированием сигнала

Процедура проведения анализа в пробирке. Для проведения анализа к 0,5 мкл модифицированных АТ микрочастиц добавляли 10 мкл сыворотки крови человека и 75 мкл АТ, конъюгированных с ферментной меткой, в концентрации 10 мкг/мл в фосфатно-солевом буфере с Твин-20 0,1% (ФСБТ) и БСА 5%, рН 7,4. Затем для сборки иммунологического комплекса на поверхности микрочастиц смесь всех компонентов инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Далее проводилась трехкратная отмывка частиц буфером ФСБТ и диэтаноламиновым буфером (ДЭА) 50 ммоль/л, рН 9,5. На следующей стадии к сформировавшемуся комплексу добавляли 80 мкл ферментативного субстрата в концентрации 1,5 мкмоль/л в ДЭА-буфере с КСl 100 ммоль/л и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Субстрат с наработанным продуктом наносили на рабочую поверхность сенсора и проводили измерение сигнала ДИВАМ.

Процедура проведения анализа в картридже. Процедура анализа в картридже включает в себя все представленные выше стадии, которые проводятся в закрытой системе в автоматизированном режиме. В лунку для образца последовательно вносятся модифицированные антителами микрочастицы, образец сыворотки крови человека и конъюгированные с ферментной меткой АТ. Необходимые промывочные буферы и ферментативный субстрат загружаются в картридж перед началом процедуры. После чего запускается программа для проведения иммунологического анализа в закрытом картридже.

Смесь образца с микрочастицами и конъюгатом АТ с ферментной меткой перекачивается в ячейку с фильтрующим дном, где производится 10-минутная инкубация и сборка комплекса. После инкубации все несвязавшиеся компоненты сбрасываются в резервуар для отходов, а задержанные мембраной микрочастицы промываются буферными растворами. Затем к частицам поступает ферментативный субстрат для накопления электрохимически активного продукта и инкубируется 10 мин при комнатной температуре. После инкубации продукт перекачивается в камеру с интегрированным ЭХ сенсором и проводится измерение сигнала. Таким образом, разрабатываемая тест-система позволяет реализовывать ИФА от внесения анализируемой пробы до регистрации ЭХ сигнала.

Результаты и обсуждение. На рис. 3 представлены зависимости, интенсивности ЭХ сигнала от концентрации NT-proBNP в образцах сыворотки крови, полученные по данным измерений, проведенных в ручном режиме и в картридже.

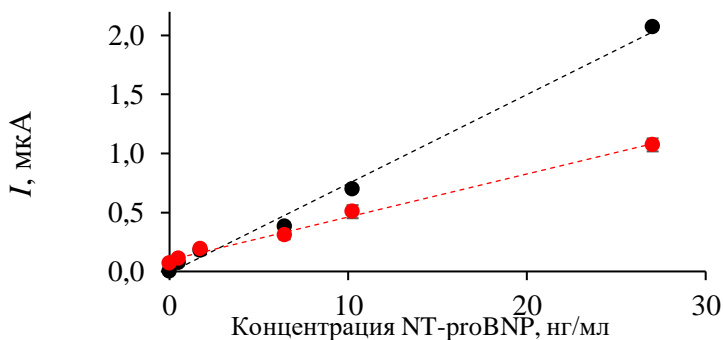


Рис. 3. Зависимости интенсивностей электрохимического сигнала от концентрации NT-proBNP в образцах сыворотки крови человека (черные маркеры — ручной режим проведения анализа в пробирке, красные маркеры — автоматизированный режим анализа в микрофлюидном картридже)

Результаты проведения анализа по детектированию NT-proBNP в сыворотке крови человека в микрофлюидном картридже в автоматическом режиме коррелируют с данными, полученными в пробирке. Таким образом, предложенное устройство лаборатории на чипе для проведения ИФА на микрочастицах с ЭХ детектированием представляется перспективным для клинической диагностики белковых маркеров в биологических образцах.

Приведенные результаты получены в рамках бюджетного финансирования по теме 122041400080-0.

Список литературы

1. Прусаков К.А., Басманов Д.В., Алдаров К.Г., Третьяков В.Е., Клинов Д.В. Патент на полезную модель. Микрофлюидный чип для проведения многопараметрического иммуноанализа: RU 200301 U1. Дата регистрации 31.05.2019.

2. Шакуров Р.И., Шанский Я.Д., Прусаков К.А., Сизова С.В., Дудик С.П., Плотникова Л.В., Манувера В.А., Клинов Д.В., Лазарев В.Н., Беспярых Ю.А., Басманов Д.В. Разработка микрофлюидной тест-системы на основе флюоресцентных микросфер для обнаружения иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 // Клиническая практика. 2023. Т. 14. № 1. С. 44–53.

3. Нечаева Н.Л., Сорокина О.Н., Константинова Т.С., Васильева А.Д., Юрина Л.В., Бызова Н.А., Бугрова А.Е., Подойницын С.Н., Еременко А.В., Курочкин И.Н. Автоматическое экспресс-определение четырех кардиомаркеров в плазме крови пациентов с кардиопатологиями // Журнал аналитической химии. 2022. Т. 77. № 5. С. 406-411.

4. Nechaeva N.L., Sorokina O.N., Konstantinova T.S., Vasilyeva A.D., Yurina L.V., Byzova N.A., Bugrova A.E., Yanovich S.V., Eremenko A.V., Kurochkin I.N. Simultaneous express immunoassay of multiple cardiac biomarkers with an automatic platform in human plasma // Talanta. 2021. V. 224. P. 121860.

УДК 543.94

Лаврова Т.В., Харьковская А.С.

Тульский государственный университет

Тула

lavrova0000@yandex.ru

**БИОНАНОКОМПОЗИТ «БСА-САФРАНИН-ФУЛЛЕРЕН-
УРЕАЗА» ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ
В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ**

Разработан бионаноконкомпозит для модификации графитопастового электрода для проведения количественного определения мочевины при потенциале 275 мВ. Биосенсор позволяет проводить анализ мочевины в диапазоне от 68 до 410 мМ.

Ключевые слова: биосенсор, редокс-активный полимер, уреазы, мочевины, фуллерен.

Lavrova T.V., Kharkovskaya A.S.

Tula State University

Tula

**BIONANOCOMPOSITE «BSA-SAFRANINE-FULLERENE-
UREASE» FOR THE DETERMINATION OF UREA IN BIOLOGICAL
FLUIDS**

A bionanocomposite has been developed to modify a graphite-paste electrode for quantitative determination of urea at a potential of 275 mV. The biosensor allows for analysis of urea in the range from 68 to 410 mM.

Keywords: *biosensor, redox-active polymer, urease, urea, fullerene.*

Определение концентрации мочевины в биологических жидкостях является ключевым показателем для диагностики и оценки состояния здоровья мочевыделительной системы человека. Мочевина, как конечный продукт белкового обмена, выводится из организма почками. Анализ ее уровня позволяет оценить функцию почек и баланс белка в организме. Для определения мочевины в крови в клинических лабораториях применяют фотоколориметрические методы, однако, чувствительность анализа зависит от образования окрашенных комплексов и собственной окраски образца. Для преодоления этих ограничений разрабатываются электрохимические биосенсоры, основанные на использовании ферментов. Уреаза, специфичный фермент, катализирующий гидролиз мочевины, является перспективным биоматериалом биосенсоров. Целью настоящего исследования является формирование композитного материала для иммобилизации фермента уреазы и создания биосенсора для мониторинга мочевины.

Сафранин является низкомолекулярным и стабильным в окисленной и восстановленной форме электроактивным соединением. Бычий сывороточный альбумин (БСА) наиболее часто используется как биосовместимый полимер для иммобилизации ферментов [1]. При модификации БСА сафранином образуется матрица, обладающая способностью к обратимым окислительно-восстановительным реакциям (далее БСА-сафранин). Глутаровый альдегид выступает в качестве связывающего агента: карбонильная группа альдегида сшивается с аминогруппами сафранина и БСА. Для улучшения проводимости системы наиболее часто применяются углеродные наноматериалы [2,3]. Их применение обусловлено высокой электропроводностью, что позволяет эффективно передавать электрический сигнал. Фуллерены могут увеличивать чувствительность биосенсоров за счет увеличения площади электропроводящей поверхности и проявления свойств биосовместимости [4]. Таким образом, композитный материал, составленный из фермента уреазы, редокс-полимера БСА-сафранин и фуллерена может стать основой количественного экспресс-мониторинга мочевины. Для

исследования возможности аналитического применения полученной системы графито-пастовый электрод модифицировали биокomпозитом (рис. 1), нанося первый слой — суспензию фуллерена, зачем слой редокс-активного полимера БСА-сафранин и в конце — слой фермента уреазы.

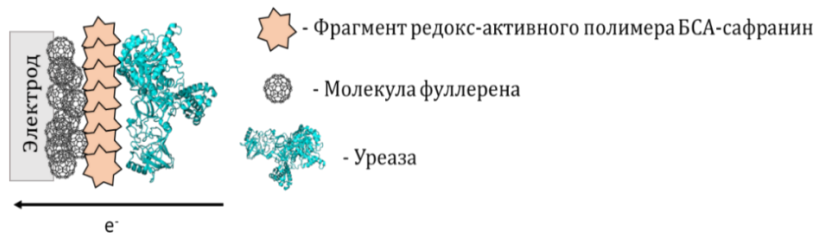


Рис. 1. Схема распределения слоев биокomпозитного материала на поверхности рабочего электрода

Модифицированный рабочий электрод (рис. 1) и хлоридсеребряный электрод сравнения подключали к потенциостату и регистрировали силу тока, протекающую при 275 мВ. Схема установки приведена на рис. 2. При добавлении мочевины в раствор на поверхности электрода происходит ферментативный гидролиз, образованный аммиак взаимодействует с редокс-активным полимером БСА-сафранин, вызывая изменение его редокс-состояния, что приводит к увеличению силы тока в системе, что регистрировали в виде электрического сигнала — ответа биосенсора. Измеряя ответ биосенсора при разных концентрациях мочевины был получен градуировочный график, представленный на рисунке 2Б, который может быть использован для определения концентрации мочевины в пробах физиологических жидкостях.

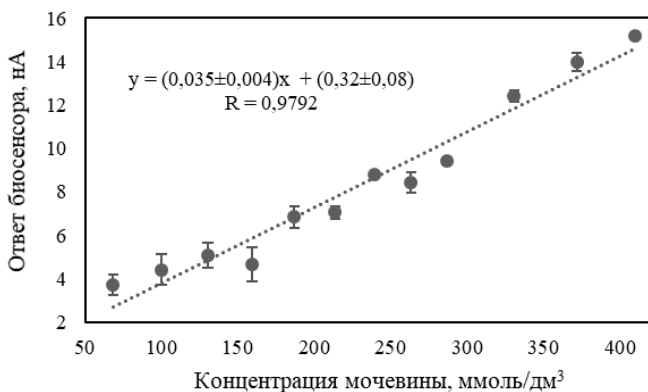
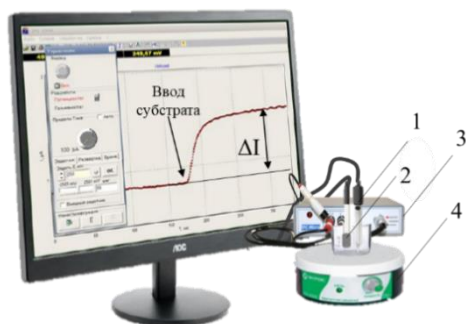


Рис. 2. Электрохимический биосенсор для мониторинга мочевины: А — биосенсорная установка, где 1 — электрод сравнения, 2 — рабочий электрод, 3 — потенциостат, 4 — магнитная мешалка; Б — градуировочная зависимость ответа биосенсора от концентрации мочевины

В табл. 1 представлены диапазоны измерений электрохимических биосенсоров.

Таблица 1

Электрохимические биосенсоры мониторинга мочевины

Композит	Диапазон определяемых концентраций, ммоль/л	Ссылка
БСА-сафранин-фуллерен-уреаза	68–410	Эта работа
Ферроцен-поли(амидоамин)-многостенные углеродные нанотрубки-уреаза	0,2–1,8	[2]
Графен-Fe ₃ O ₄ -полианилин-уреаза	0,01–10,0	[5]

Электрохимические биосенсоры, представленные в работах [2, 5] могут быть использованы для анализа биологических жидкостей с низким содержанием мочевины (кровь, слюна). Низкое значение верхней границы определяемых концентраций предполагает дополнительное разбавление и пробоподготовку образцов с высокой концентрацией мочевины перед проведением анализа. Диапазон определяемых концентраций биосенсора на основе биокомпозита «БСА-сафранин-фуллерен-уреаза» намного шире аналогов и позволяет быстро определять мочевину в биологических жидкостях, например, в моче. Установлено влияние рН пробы на величину аналитического сигнала: в диапазоне рН от 6,8 до 7,2 биосенсор формирует стабильный аналитический сигнал, что позволяет проводить измерения мочевины в таких биологических жидкостях как моча. Таким образом, биосенсор на основе системы «БСА-сафранин-фуллерен-уреаза» способен быстро определить концентрацию мочевины в диапазоне 68-410 ммоль/л, что позволит своевременно выявить наличие патологий и начать необходимое лечение.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-73-01220, <https://rscf.ru/project/23-73-01220/>.

Список литературы

1. Арляпов В.А. и др. Российские нанотехнологии // Российские нанотехнологии. Учредители: Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт». 2022. Т. 17. №. 1. С. 65–78.

2. Dervisevic E. et al. Development of novel amperometric urea biosensor based on Fc-PAMAM and MWCNT bio-nanocomposite film // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2017. V. 246. P. 920–926.

3. Jacobs C.B., Peairs M.J., Venton B.J. Carbon nanotube based electrochemical sensors for biomolecules // *Analytica chimica acta*. 2010. Vol. 662. I. 2. P. 105–127.

4. Gergeroglu H., Yildirim S., Ebeoglugil M.F. Nano-carbons in biosensor applications: An overview of carbon nanotubes (CNTs) and fullerenes (C₆₀) // *SN Applied Sciences*. 2020. Vol. 2. I. 4. P. 603.

5. Evli S. et al. Preparation of nanocomposite-based biosensor for amperometric urea determination in urine // *Microchem. J.* 2024. Vol. 200. N. 110500.

УДК 616.915

Лернер А.А.¹, Шведова Т.Н.², Понкратов С.В.³

*^{1,2,3}Всеволожская клиническая межрайонная больница,
Всеволожск, Ленинградская область*

*¹Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург*

Sever67@bk.ru¹; toma_nn@mail.ru²; ponkratovsv@vkmb.ru³

**МОНИТОРИНГ ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ИММУНИТЕТА У
ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ВСЕВОЛОЖСКОГО РАЙОНА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Корь является одним из самых контагиозных инфекционных заболеваний, требуя более высокого коллективного иммунитета среди населения. Одним из способов оценки напряженности иммунитета для увеличения охвата вакцинацией и выявления групп населения с низкими уровнями противокоревых антител является мониторинг результатов лабораторных исследований на наличие антител против вируса кори.

Ключевые слова: *корь, коллективный иммунитет, противокоревые антитела, вакцинопрофилактика.*

Lerner A.A.¹, Shvedova T.N.², Ponkratov S.V.³

*^{1,2,3}Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital
Vsevolozhsk, Leningrad Region*

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

MONITORING OF MEASLES IMMUNITY IN THE ADULT POPULATION OF THE VSEVOLOZHSKY DISTRICT OF THE LENINGRAD REGION

Measles is one of the most contagious infectious diseases, requiring higher herd immunity among the population. One of the ways to assess the immunity level to increase vaccination coverage and identify population groups with low levels of measles antibodies is to monitor the results of laboratory tests for the presence of antibodies against the measles virus.

Keywords: *measles, herd immunity, measles antibodies, vaccination.*

Введение. Несмотря на наличие безопасной и эффективной вакцинопрофилактики, корь остается серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире, поскольку она является одним из самых контагиозных инфекционных заболеваний, требуя более высокого коллективного иммунитета среди населения, в сравнение с большинством других инфекций. Один человек, болеющий корью, может заразить от 9 до 18 человек, не имеющих иммунитета к этому заболеванию [1]. Таким образом, при снижении коллективного иммунитета завозные случаи кори могут привести к устойчивой эндемической передаче [2].

Вирус кори размножается в лимфоидных клетках и тканях, а также в эпителиальных и эндотелиальных клетках во многих органах. Проявления заболевания обусловлены иммунным ответом на инфекцию, который у большинства людей имеет положительное течение, как в устранении инфекции из множественных участков репликации вируса, так и в установлении пожизненного иммунитета к повторному заражению. Однако во время течения заболевания в целом, происходит значительное подавление иммунных реакций, что может приводить к тяжелому течению болезни и смерти от вторичных инфекций, наиболее часто — от пневмонии [3, 4].

В последние годы было установлено, что вирус кори может повреждать уже существующую иммунологическую память, разрушая В-лимфоциты и уменьшая разнообразие неспецифических В-клеток инфицированного хозяина. В частности, это подразумевает, что ранее приобретенная иммунизация от вакцинации или прямого воздействия других

патогенов может быть частично стерта к патогенам, вызывающим другие инфекционные заболевания. Данный феномен получил название «иммунной амнезии», которая вызывается вирусной цитотоксичностью и иммуноопосредованным «очищением» клеток, и приводит к потере приобретенной ими иммунологической памяти, что делает организм более восприимчивыми к другим микроорганизмам, вызывающим инфекционные заболевания [5]. В то же время вакцинация этот эффект предотвращает. Другими словами, последствия, связанные с заболеваемостью кори, могут стать особенно опасными, учитывая снижение коллективного иммунитета и рост антивакцинальных настроений [6]. Одной из особенностей распространения кори в последние годы является рост заболеваемости именно среди подростков и взрослых (80% всех заболевших). Ситуация, сложившаяся в России, показывает, что вакцинопрофилактика такой социально значимой инфекции, как корь, была и остается стратегическим направлением в борьбе с ней до полной элиминации заболевания [7].

Одним из способов оценки напряженности иммунитета для увеличения охвата вакцинацией и выявление групп населения с низкими уровнями противокоревых антител, и невакцинированных, является мониторинг результатов лабораторных исследований на наличие антител против вируса кори.

Цель исследования: изучить уровень противокорьевого иммунитета у взрослого населения Всеволожского района Ленинградской области.

Материалы и методы. В исследование были включены 1972 человека в возрасте от 18 до 79 лет, из них 484 мужчины (25%) и 1488 женщин (75%). Средний возраст у мужчин составил $44,0 \pm 15,2$, у женщин — $45,0 \pm 15,3$ года. Все пациенты обследованы в отделение клинической лабораторной диагностики ГБУЗ ЛО «Всеволожской клинической межрайонной больницы» (ВКМБ) г. Всеволожска Ленинградской области в период с 2021 по 2023 г. Для оценки уровня иммуноглобулинов класса G (IgG) к вирусу кори были отобраны образцы сыворотки венозной крови. Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартного набора реагентов для

иммуноферментного количественного определения IgG с использованием, тест-системы «ВектоКорь IgG» (производитель АО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно инструкции по применению. Полученные результаты оценивались как положительные $>0,18$ МЕ/мл, или отрицательные $\leq 0,18$ МЕ/мл. Положительный уровень противокоревых антител (АТ) условно разделили на: низкий — $<1,0$ МЕ/мл, средний — от 1,0 до 5,0 МЕ/мл, высокий — $>5,0$ МЕ/мл.

Для оценки напряженности противокорьевого иммунитета в разных возрастных группах было выбрано следующее распределение: 18–30 лет — 476 человек (361 женщина и 115 мужчин); 31–40 лет — 408 (301 женщина и 108 мужчин); 41–50 лет — 361 (270 женщин и 91 мужчина); 51–60 лет — 348 (264 женщины и 84 мужчины); 61–70 лет — 294 человека (230 женщин и 64 мужчины); 71–89 лет — 84 человека (62 женщин и 22 мужчины).

Статистическая обработка проводилась с помощью программ «STATISTICA 10.0» и Microsoft Excel 2019 в среде Windows. Для описания полученных данных в зависимости от вида распределения использовали U-тест Манна–Уитни. Определяли значение медианы (Me) и доверительный интервал (50% ДИ), указанный в виде 25-го и 75-го перцентилей. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке результатов исследования было получено, что отрицательный ($<0,18$ МЕ/мл) уровень IgG к вирусу кори был у 12% из всех обследуемых пациентов, что свидетельствует о низком коллективном противокоревом иммунитете. Важно отметить, что всеобщая вакцинация от кори была введена в календарь прививок более 50 лет назад. Считается, что для наличия стабильной ситуации по кори доля серонегативных лиц должна составлять не более 7%. Таким образом, отсутствие защитного уровня антител у такого количества взрослого населения, вызывает тревогу, так как в случае завоза кори с территории сопредельных государств возможно ухудшение эпидемиологической ситуации, которое может привести к вспышке заболеваемости кори среди взрослого населения Всеволожского района. Данные, полученные при распределении антител к вирусу кори в разных возрастных группах представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение антител к вирусу кори в разных возрастных группах взрослого населения

Показатель	Всего (n=1972)		Возраст											
			18–30 (n=476)		31–40 (n=409)		41–50 (n=361)		51–60 (n=348)		61–70 (n=294)		71–89 (n=84)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отриц. ($\leq 0,18$ МЕ/мл)	214	12	95	20	46	11	47	13	21	6	5	2	0	0
Положит. ($\geq 0,18$ МЕ/мл)	1758	88	381	80	363	89	314	87	327	94	289	98	84	100

Как видно из табл. 1, больше всего отрицательных значений уровня IgG к вирусу кори отмечается у лиц в возрасте от 18 до 50 лет, при этом самая высокая доля серонегативных людей у наиболее молодой части населения (18–30 лет) — 20%. Это подтверждает данные о низком уровне специфического противокорьевого иммунитета именно среди молодого населения. В то же время в группах от 51 до 89 лет отмечается тенденция к увеличению уровней IgG к вирусу кори от 94%, 98%, 100% соответственно. Нами была оценена разница в уровнях IgG к вирусу кори и напряженности иммунитета в исследуемых возрастных группах. Данные представлены на рис. 1.

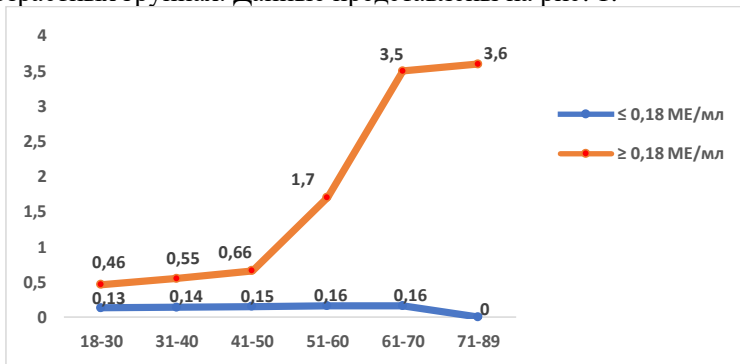
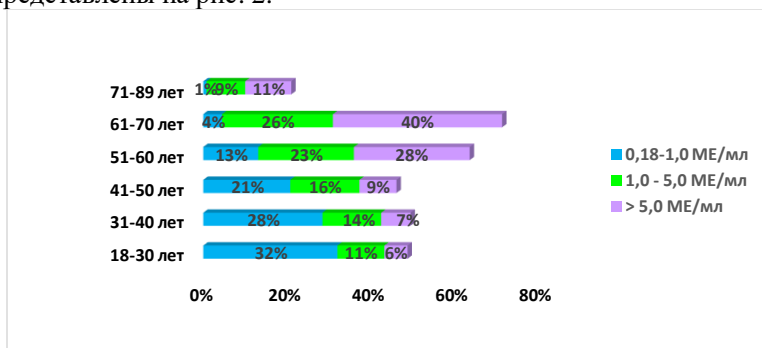


Рис. 1. Распределение уровней IgG к вирусу кори в разных возрастных группах

Полученные значения уровней IgG к вирусу кори подтверждают, что во Всеволожском районе Ленинградской области именно лица в возрасте от 18 до 50 лет при контакте с больным корью наиболее подвержены высокому риску заражения.

Также в нашем исследовании представлялось интересным оценить колебания концентрации уровней IgG (низкий — менее 1,0 МЕ/мл, средний — от 1,0 до 5,0 МЕ/мл, высокий — более 5,0 МЕ/мл) у серопозитивных лиц. Полученные данные представлены на рис. 2.



* $p < 0,05$.

Рис. 2. Частота встречаемости защитного уровня антител в разных возрастных группах

Оценка полученных результатов у взрослого населения с положительными АТ к вирусу кори с распределением их значений на низкие, средние и высокие показала, что наиболее часто низкие значения IgG (0,18–1,0 МЕ/мл) отмечаются в группах от 18 до 50 лет — от 32%, 28%, 21% соответственно. В то же время имеется достоверное различие ($p < 0,05$) средних и высоких концентраций антител (1,0–5,0 МЕ/мл и $>5,0$ МЕ/мл) в группах от 51 до 70 лет — 23%, 26%, 28%, 40% соответственно. Такой результат может свидетельствовать о том, что у обследуемых более зрелого возраста (от 50 лет) в настоящее время имеется приобретенный противокоревой иммунитет после перенесенного в детстве заболевания до введения всеобщей иммунизации против кори. У пациентов моложе 50 лет наличие иммунитета против вируса кори, в данное время, в большинстве случаев связано с введением вакцины.

Обнаружение низких концентраций уровней IgG к вирусу кори у 46% обследуемых лиц (915 человек — из 1972) вызывает озабоченность, так как со временем после вакцинации, при отсутствии естественных ревакцинаций или второй дозы вакцины, происходит снижение напряженности иммунитета, вплоть до отрицательных значений IgG, что влечет за собой увеличение количества людей, являющихся группой риска по инфицированию корью.

Заключение. Общий уровень противокоревых антител у взрослого населения Всеволожского района Ленинградской области составляет 88%. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной доле серонегативных лиц среди взрослого населения составляет 12%. Анализируя распространенность противокоревых антител установлено, что только группа населения старше 51 года может считаться эффективно защищенной от кори.

В связи с этим лица в возрастных группах с отрицательными и/или низкими положительными уровнями IgG нуждаются в своевременной иммунопрофилактики против кори для достижения целевого уровня коллективного иммунитета не менее 93%.

Список литературы

1. Белопольская М.А. Напряженность иммунитета к кори в различных группах населения/ М.А. Белопольская, Т.Д. Григорьева, В.Ю. Аврутин и др.//Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. № 1. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-80-84.

2. Bolotina S. Assessment of population immunity to measles in Ontario, Canada: a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study/S. Bolotina, A. Severinid, T. Hachette et al.//Hum Vaccin Immunother. 2019. Vol.15. № 12. P. 2856–2864. doi: 10.1080/21645515.2019.1619402.

3. Lanke R. Measles Outbreak in Socioeconomically Diverse Sections: A Review/R. Lanke, V. Chimurkar // Cureus. 2024. Vol. 16. №6. e62879. doi: 10.7759/cureus.62879.

4. Griffin D.E. Measles virus-induced suppression of immune responses/D.E. Griffin// Immunol Rev. 2010. Vol.236. P. 176–189. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00925. x.

5. Gadroen K. Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general

practice database in the UK/ K. Gadoen, C.N. Dodd, G.M.C. Masclee et al.// BMJ Open. 2018. Vol.8. № 11. e021465. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021465.

6. Morales G.B. 2021 Immune amnesia induced by measles and its effects on concurrent epidemics/ G.B. Morales, MA. Muñoz//J.R. Soc. Interface Vol.18. № 179. P.1-27. doi: 10.1098/rsif.2021.0153.

7. Костинов М.П. Напряжённость иммунитета против кори у сотрудниц родильного блока в городе Москве/ М.П. Костинов, П.И. Журавлев, Д.В. Пахомов и др.// Вопросы вирусологии. 2020. Т.65. №5 С. 294-300. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-6>.

УДК 616-006

**Малеваная Е.В., Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И.,
Ворохобина Н.В., Стрельникова Е.Г.**

*Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург
Velikanova46@gmail.com*

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ГХ-МС-БИОМАРКЕРОВ
АДРЕНКОРТИКАЛЬНОГО РАКА С РАЗЛИЧНЫМИ
ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ**

Исследовали стероидные профили мочи (СПМ) у 69 больных аденокортикальным раком (АКР) с I-IV стадиями заболевания до проведения хирургического лечения, с суммой баллов по шкале L.M. Weiss ≥ 3 , с размером опухоли от 21 мм до 215 мм. СПМ исследовали методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Установлены положительные корреляционные связи 27 стероидов со стадиями АКР, 15 стероидов — с размером опухоли, 9 стероидов — с количеством баллов по L.M. Weiss, 5 стероидов — с плотностью опухоли в нативную фазу. Выявлена положительная корреляция экскреции с мочой 3 β ,16,20-прегнентриола, не определяемого у здоровых доноров, со стадиями заболевания, размером и нативной плотностью опухоли.

Ключевые слова: *газовая хромато-масс-спектрометрия, стероиды, аденокортикальный рак, стадии, размер опухоли, нативная плотность опухоли.*

**Malevanaya E.V., Shafigullina Z.R., Velikanova L.I.,
Vorokhobina N.V., Strelnikova E.G.**

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

CORRELATIONS OF GC-MS BIOMARKERS OF ADRENOCORTICAL CANCER WITH VARIOUS TUMOR CHARACTERISTICS

The urine steroid profiles (USP) of 69 patients with adrenocortical cancer (ACC) at the disease stages I-IV were examined before surgery. A sum of points according to the L.M. Weiss scale was more than 3, a tumor size ranged from 21 mm to 215 mm. USP was studied by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). It was revealed there were positive correlations between 27 steroids and ACC stages, 15 steroids and tumor size, 9 steroids and the number of points according to L.M. Weiss, 5 steroids and tumor density. Positive correlation was identified between $3\beta,16,20\text{-dP3}$ urinary excretion, which is not determined in healthy donors, and disease stages, size and tumor density.

Keywords: *gas chromatography-mass spectrometry, steroids, adrenocortical cancer, stages, size, tumor density.*

Введение. Адrenокортикальный рак (АКР) — редкая опухоль коркового вещества надпочечников. Удаление опухоли на ранних стадиях увеличивает шансы больных на более длительные сроки выживания [1]. По данным ряда авторов использование исключительно данных КТ для диагностики АКР недостаточно [2]. Более того, авторам не удалось выявить ни одного достоверного признака АКР при КТ с внутривенным контрастированием. Исследователи придают особое значение поиску биомаркеров АКР с применением методов хроматографии. В настоящее время наиболее информативным для изучения метаболизма стероидов является метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), который дает возможность определить большой спектр андрогенов, глюкокортикоидов и их предшественников за один анализ [3–5]. В нашем предыдущем исследовании установлена положительная корреляционная связь 11 стероидов со стадиями АКР [6]. Рядом авторов была выявлена зависимость величины экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола (ТНС) от

размера опухоли [7]. Представляется актуальным сравнить взаимосвязь стероидного метаболома мочи с различными характеристиками новообразования у больных АКР.

Материалы и методы. В исследование включены 69 больных АКР в возрасте 53 (41–63) года, с I–IV стадиями заболевания, размером образования от 21 до 215 мм, денситометрической плотностью в нативную фазу (НУ) от 18 до 91 НУ по данным МСКТ, с суммой баллов по L.M.Weiss от 3 до 8 по данным патоморфологического исследования послеоперационного материала. Стадию заболевания устанавливали по классификации ENSAT: I стадия с размером опухоли 45 (37–50) мм — у 10, II стадия — 76 (67–99) мм — у 31, III стадия — 99 (82–121) мм — у 14, IV стадия — 129 (110–150) мм — у 14 больных АКР. Всем больным определяли экскрецию кортикостероидов с мочой методом ГХ-МС до хирургического лечения. Исследование СПМ методом ГХ-МС с оптимизацией регламента пробоподготовки с использованием жидкостной экстракции проводили на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS–TQ8050 в Научно-исследовательской лаборатории хроматографии СЗГМУ им. И.И. Мечникова [8]. Всего идентифицировано 70 стероидов. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программного пакета Statistica (вер. 10.0). Применяли методы непараметрической статистики. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. Результаты корреляционного анализа интерпретировали с использованием коэффициента Спирмена.

Результаты. У больных АКР получена положительная корреляционная связь ($r > 0,50$, $p < 0,05$) со стадиями заболевания 27 стероидов: андрогенов [этиохоланолон (Et) 11-охо-Et, 11-ОН-Et, дегидроэпиандростерона (DHEA) и его метаболитов — 16-DHEA-2, андростендиол-17 β (17 β -dA2), 16-охо-dA2, андростенриол (dA3)], прогестагенов [прегнанолон (P), 17-ОНP, прегнандиол (P2), 11-охо-P2, прегнантриол (P3), прегнендиол (dP2), 3 α ,16,20-прегненриол (3 α ,16,20-dP3), 3 α ,17,20-dP3, 3 β ,16,20-dP3, 3 β ,17,20-dP3, прегненолон (dP), 17-ОНdP, 21-ОНdP, 11-ОНdP], глюкокортикоидов — ТНС и его метаболита гексагидро-11-дезоксикортизола (ННС), 5 α -тетрагидро-11-дегидрокортикостерона (5 α -ТНА), минералокортикоида

тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (THDOC). Установлена отрицательная корреляционная связь со стадиями заболевания соотношения $3\alpha,16,20\text{-dP3}/3\beta,16,20\text{-dP3}$ ($r=0,506$, $p<0,05$).

Выявлена положительная корреляция ($r>0,50$, $p<0,05$) между размером опухоли и экскреции с мочой 15 стероидов — андрогенов (Et, DHEA,16-DHEA-2, $17\beta\text{-dA2}$, 16-охо-dA2), прогестагенов (P2, P3, dP2, $3\alpha,17,20\text{-dP3}$, $3\alpha,16,20\text{-dP3}$, $3\beta,16,20\text{-dP3}$, 17-OHdP, 21-OHdP), THS и THDOC; между количеством баллов по L.M.Weiss и экскреции с мочой 8 стероидов (P, 11-охо-P2, dP2, $3\alpha,16,20\text{-dP3}$, $3\beta,16,20\text{-dP3}$, 16-OHdP, 21-OHdP, THDOC); между плотностью опухоли в нативную фазу и экскрецией с мочой прегнанолаона и 4 5-ен-прегненов (dP, 17-OHdP, 21-OHdP, 11-OHdP3), не определяемых у здоровых лиц.

Заключение. У больных АКР положительная корреляционная связь экскреции с мочой наибольшего количества стероидов установлена со стадиями заболевания (27 стероидов) и размером опухоли (14 стероидов). Выявлены положительные корреляционные связи экскреции с мочой стероидов, не определяемых у здоровых доноров ($3\beta,16,20\text{-dP3}$, $3\beta,17,20\text{-dP3}$, dP, 16-OHdP, 17-OHdP, 21-OHdP, 11-OHdP3), со стадиями заболевания, размером и плотностью опухоли в нативную фазу, количеством баллов по L.M.Weiss. Особое значение для определения тактики лечения имеет одновременное определение методом ГХМС андрогенов, 5-ене-прегненов, THS и THDOC.

Список литературы

1. Terzolo M., Fassnacht M. Endocrine tumours: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2022; 187 (3). R27-R40. doi: 10.1530/EJE-22-0260. doi: 10.1530/EJE-22-0260.

2. Русаков В.Ф., Щербаков И.Е., Чинчук И.К., Савельева Т.В., Реброва Д.В., Логинова О.И., Придвижжина Т.С., Черников Р.А., Краснов Л.М., Федотов Ю.Н., Федоров Е.А., Саблин И.В., Слепцов И.В., Шихмагомедов Ш.Ш., Згода Е.А. Диагностическая значимость компьютерной томографии в комплексном обследовании больных с аденокортикальным раком // Проблемы эндокринологии. 2022; 68 (4): 13–29. <https://doi.org/10.14341/probl12846>.

3. Krone N., Hughes BA., Lavery GG., Stewart PM., Arlt W., Shackleton CH. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010; 121 (3-5): 496–504. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.010.

4. Arlt W., Biehl M., Taylor AE., Hahner S., Libe R., Hughes BA., Schneider P., Smith DJ., Stiekema H., Krone N., Porfiri E., Opocher G., Bertherat J., Mantero F., Allolio B., Terzolo M., Nightingale P., Shackleton CH., Bertagna X., Fassnacht M., Stewart PM. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors // *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2011; 96 (12): 3775–84. doi: 10.1210/jc.2011-1565.

5. Velikanova L.I., Shafigullina Z.R., Lisitsin A.A., Vorokhobina N.V., Grigoryan K., Kukhianidze E.A., Strelnikova E.G., Krivokhizhina N.S., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Sablin I.V., Moskvina A.L., Bessonova E.A. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2016;7(5–6): 327–35. doi: 10.1007/s12672-016-0267-0.

6. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Калугина В.В., Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Буйнова М.О., Лисицын А.А., Кушлинский Н.Е. Взаимосвязь стероидного метаболома мочи с течением адренокортикального рака. Альманах клинической медицины. 2023; 51 (3): 143–153. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-018.

7. Kerkhofs T.M., Kerstens M.N., Kema I.P., Willems T.P., Haak H.R. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors. *Horm Cancer.* 2015;6(4):168–75. doi: 10.1007/s12672-015-0224-3.

8. Velikanova L.I., Strelnikova E.G., Obedkova E.V., Krivokhizhina N.S., Shafigullina Z., Grigoryan K., Povarov V.G., Moskvina A.L. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Anal Chem.* 2016;71(7):748–54. doi: 10.1134/S1061934816070169.

УДК 577.352.336

**Никитина Е.Р., Катюхин Л.Н., Шуколюкова Е.П.,
Чеботарева М.А.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова Российской академии наук
Санкт-Петербург
elena.nikitina@bk.ru*

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Реологические свойства крови играют важнейшую роль в патологии многочисленных заболеваний. Методы эктацитометрии (осмотическая и кислородно-градиентная), позволяющие оценивать деформируемость эритроцитов, осмотическую хрупкость и состояние клеточной гидратации, являются очень перспективными в диагностике и в процессе лечения заболеваний, связанных с изменением реологии крови.

Ключевые слова: *осмотическая градиентная эктацитометрия, кислородно-градиентная эктацитометрия, реология, деформируемость, эритроциты.*

**Nikitina E.R., Katiukhin L.N., Shukolyukova E.P.,
Chebotareva M.A.**

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
Russian Academy of Sciences
St. Petersburg*

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Rheological properties of blood play a major role in the pathology of numerous diseases. Methods of ektacytometry (osmotic and oxygen-gradient), allowing to evaluate the deformability of erythrocytes, osmotic fragility and the state of cellular hydration, are very promising in diagnostics and in the process of treatment of diseases associated with changes in blood rheology.

Keywords: *osmotic gradient ektacytometry, oxygen-gradient ektacytometry, rheology, deformability, erythrocytes.*

Эритроциты являются наиболее распространенными клетками крови в организме. Для того, чтобы проходить через узкие

кровеносные сосуды и обеспечивать доставку кислорода к органам, эритроциты должны иметь способность хорошо деформироваться [1, 2]. Реологические свойства крови играют важнейшую роль в патологии различных заболеваний. Эктацитометрия является общепризнанным методом измерения деформационных свойств эритроцитов. Метод осмотической градиентной эктацитометрии (osmotic gradient ektacytometry) используется для измерения деформируемости эритроцитов при непрерывном изменении осмоляльности при различных напряжениях сдвига (от 0.5 до 30 Па). В эктацитометре используется система Куэтта для приложения напряжения сдвига к клеткам. Вращающийся внешний цилиндр и статический внутренний цилиндр используются для создания напряжения сдвига путем создания ламинарного потока при 37 ° С [3, 4, 5]. Поливинилпиролитон (вязкая жидкость, в которую погружаются эритроциты) находится между внешним и внутренним цилиндром. Осмотический градиент создается путем смешивания двух растворов поливинилпиролитона с аналогичными физиологическими значениями pH и вязкости, но разными осмотическими значениями. Лазерный луч проходит через суспензию крови и рассеивается из-за присутствия эритроцитов. Дифракционная картина проецируется и анализируется камерой. Этот метод позволяет оценить деформируемость эритроцитов, осмотическую хрупкость и состояние клеточной гидратации [4, 6, 7, 8].

Результатом анализа является профиль осмотической деформируемости эритроцитов — осмоскан, который характеризует изменение индекса деформируемости в зависимости от осмоляльности суспензионной среды и имеет несколько характеристических точек (рис. 1).

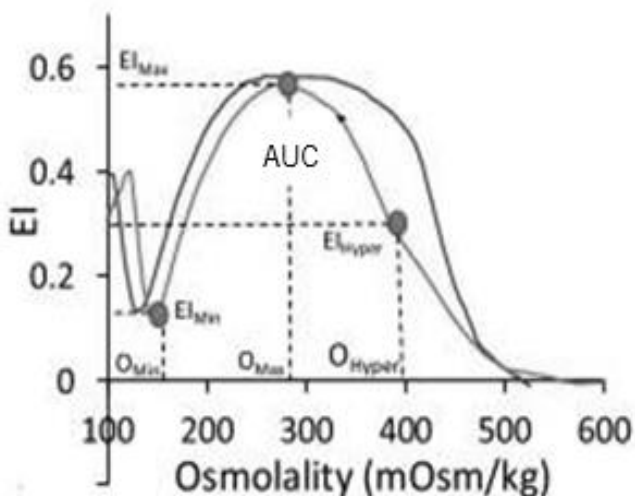


Рис. 1. Осмоскан эритроцитов человека: верхний — здоровый контрольный донор; нижний — больной донор с синдромом нейроакантоцитоза

Параметры осмоскана. Индекс удлинения (EI_{max} — maximum elongation index) дает информацию о максимальной деформируемости эритроцитов и рассчитывается по формуле $(A - B)/(A + B)$, с учетом высоты (A) и ширины (B) дифракционной картины [9, 10]. Данное измерение представляет среднее изменение формы общей популяции эритроцитов при сдвиге. EI_{min} — minimum elongation index (минимальный индекс удлинения), значение EI в точке изотропного набухания эритроцита, является мерой степени водной проницаемости или целостности мембраны [11]. O_{min} — осмоляльность, при которой отмечается минимальная величина EI в гипоосмолярной области и соответствует осмолярности, при которой 50% эритроцитов гемолизуются в стандартном тесте осмотической хрупкости [6]. Он отражает отношение площади поверхности к объему эритроцитов (S/V). Если отношение поверхности к объему уменьшается, то O_{min} увеличивается. O_{hyper} отвечает за состояние гидратации клеток (степень гидратированности гемоглобина) или внутренней вязкости эритроцита. Его значение

соответствует гипертонической осмолярности, где EI составляет 50% от EI_max. На основании полученных данных был рассчитан индекс ΔO — разница между значениями осмолярности при максимальном (O_hyper) и минимальном (O_min) EI [12]. Этот параметр, обозначенный нами как осмотический диапазон устойчивости эритроцитов, позволяет оценивать резистентность мембран эритроцитов к осмотическому лизису. Дополнительным параметром является площадь под кривой (AUC), которая коррелирует со снижением деформируемости мембран эритроцитов. Осмотическая градиентная эктацитометрия является методом, который используется учеными, работающими в области реологии крови, поскольку он информативен и прост в исполнении [13–17]. Изначально его использовали в диагностике наследственных гемолитических анемий [18]. Однако, в последние годы появились научные публикации, отмечающие снижение деформационных свойств эритроцитов при ишемии [19], нейроакантоцитозе [20], сердечно-сосудистых заболеваниях [21], диабете [22] и онкологии [23]. Ценность метода осмотической градиентной эктацитометрии заключается в том, что он позволяет изучать связь между деформируемостью эритроцитов и клинической тяжестью заболевания [24].

Совсем недавно свое развитие получил метод кислородно-градиентной эктацитометрии. Это функциональный анализ нового поколения, с помощью которого можно измерять деформируемость эритроцитов в цикле дезоксигенации и реоксигенации, демонстрируя характерные особенности серповидных эритроцитов [25]. В настоящее время его начали применять пока только для исследования реологии при одном типе заболеваний — гемолитической анемии (в частности, серповидноклеточной анемии). Кривая (oxygenscan) представляет собой совершенно новый лабораторный тест, который измеряет склонность к заболеванию всей популяции эритроцитов при проведении дезоксигенации и реоксигенации. Наиболее важными параметрами данного метода являются EI_max, EI_min и PoS. EI_max — деформируемость эритроцитов при полном насыщении эритроцитов кислородом. EI_min — наименьшая деформируемость эритроцитов, когда полимеризация HbS (особая мутантная форма гемоглобина, образующаяся у больных с

серповидноклеточной анемией и склонная к кристаллизации вместо образования нормальной четвертичной структуры и растворения в цитоплазме эритроцита) достигает своего максимального значения из-за дезоксигенации. PoS — точка серповидного сужения — напряжение кислорода, при котором наблюдается снижение на 5% EI_max насыщенных кислородом эритроцитов в течение первых минут дезоксигенирования, отражающие специфический для пациента уровень, при котором увеличивается количество полимеров HbS и образуются эритроциты, способные деформироваться в нормоксических условиях [25, 26]. Метод кислородно-градиентной эктацитометрии позволяет изучать серповидноклеточный процесс в эритроцитах и контролировать эффективность лечения серповидноклеточной анемии.

Для осмотической градиентной эктацитометрии, также и для кислородно-градиентной эктацитометрии были выявлены уникальные корреляции между параметрами осмосканов и показателями эритроцитов. Изучение деформируемости эритроцитов с помощью эктацитометрии показало, что она может служить еще одним ключевым биомаркером для оценки тяжести заболевания. Хотя результаты, полученные с помощью метода эктацитометрии, являются многообещающими, необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов, чтобы подтвердить эти результаты и обосновать диагностические рекомендации.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИЭФБ РАН № 075-00264-24-00.

Список литературы

1. Skalak R., Branemark P. I. Deformation of red blood cells in capillaries // Science. 1969. P. 717–719
2. Qiu Y., Ahn B., Sakurai Y., Hansen C. E., Tran R., Mimche P.N. Microvasculature-on-a-chip for the long-term study of endothelial barrier dysfunction and microvascular obstruction in disease // Nat. Biomed. Eng. 2018. № 2. P. 453–463.
3. Groner W., Mohandas N., Bessis M. New optical technique for measuring erythrocyte deformability with the ektacytometer // Clin. Chem. 1980. № 26. P. 1435–1442

4. Da Costa L., Suner L., Galimand J., Bonnel A., Pascreau T., Couque N., Mohandas N. Diagnostic tool for red blood cell membrane disorders: assessment of a new generation ektacytometer // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2016. № 56(1). P. 9-22
5. Renoux C., Parrow N., Faes C., Joly P., Hardeman M., Tisdale J. et al. Importance of methodological standardization for the ektacytometric measures of red blood cell deformability in sickle cell anemia // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016. № 62, P. 173–179
6. Clark M. R., Mohandas N., Shohet S. B. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance // *Blood*. 1983. № 61. P. 899-910
7. Lazarova E., Gulbis B., van Oirschot B., van Wijk R. Next-generation osmotic gradient ektacytometry for the diagnosis of hereditary spherocytosis: interlaboratory method validation and experience // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017. № 55(3). P. 394-402
8. Llaudet Planas E., Vives Corrons J. L., Rizzuto V., Gómez Ramírez P., Sevilla Navarro J., Coll Sibina M. T., Mañú Pereira M. M. Osmotic gradient ektacytometry: a valuable screening test for hereditary spherocytosis and other red blood cell membrane disorders // *Int. J. Lab. Hematol.* 2018. № 40(1). P. 94-102
9. Parrow N. L., Violet P. C., Tu H. B., Nichols J., Pittman C. A., Fitzhugh C. Measuring deformability and red cell heterogeneity in blood by ektacytometry // *J. Vis. Exp.* 2018. 131
10. Piety N. Z., Stutz J., Yilmaz N., Xia H., Yoshida T., Shevkoplyas S. S. Microfluidic capillary networks are more sensitive than ektacytometry to the decline of red blood cell deformability induced by storage // *Sci. Rep.* 2021. № 11. P. 604
11. Katiukhin L.N. A Method for evaluation of membrane permeability for water by the erythrocyte osmotic deformability profiles // *Bull. Experim. Biol. and Med.* 2014. № 157. P. 116-118
12. Nemeth N., Kiss F., Miszti-Blasius K. Interpretation of osmotic gradient ektacytometry (osmoscan) data: a comparative study for methodological standards // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2015. № 75(3). P. 213-222
13. Baskurt O.K., Boynard M., Cokelet G.C., Connes P., Cooke B.M., Forconi S., Liao F., Hardeman M.R., Jung F.,

Meiselman H.J. New guidelines for hemorheological laboratory techniques // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009. № 42. P. 75–97

14. Rabai, M. et al. Deformability analysis of sickle blood using ektacytometry // *Biorheology.* 2014. № 51 (2-3). P. 159-170

15. Ballas, S. K., Mohandas, N. Sickle red cell microrheology and sickle blood rheology // *Microcirculation.* 2004. № 11 (2). P. 209-225

16. Connes P., Alexy T., Detterich J., Romana M., Hardy-Dessources M. D., Ballas S. K. The role of blood rheology in sickle cell disease // *Blood Reviews.* 2015. № 30 (2). P. 111-118

17. Hierso R., Waltz X, Mora P., Romana M., Lemonne N., Connes P., Hardy-Dessources M.D. Effects of oxidative stress on red blood cell rheology in sickle cell patients // *British Journal of Haematology.* 2014. № 166 (4). P. 601-606

18. Mozar, A., Connes P., Collins B., Hardy-Dessources M.D., Romana M, Lemonne N, Bloch W., Grau M. Red blood cell nitric oxide synthase modulates red blood cell deformability in sickle cell anemia // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2016. № 64 (1). P. 47-53

19. Tóth K, Mezey B, Juricskay I, Simor T, Jávör T. Hemorheologic parameters during the 6 months following myocardial infarct // *Review Orv Hetil.* 1990. № 131(14). P. 727-30

20. Hernández C., Peikert K., Qiao M., Darras A., de Wilde J., Bos J., Leibowitz M., Galea I., Wagner C., Rab M., Walker R., Hermann A., Beers E., Wijk R., Kaestner L. Osmotic gradient ektacytometry — a novel diagnostic approach for neuroacanthocytosis syndromes // *Front Neurosci.* 2024. 18: 1406969

21. Dtsch L. Rheology and coronary heart disease // *Med Wochenschr.* 2008. № 133(8). S270-283

22. Freyburger G., Gin H., Heape A., Juguelin H., Boisseau M.R., Cassagne C. Phospholipid and fatty acid composition of erythrocytes in tipe 1 and tipe 2 diabetes // *Metabolism.* 1989. № 38(7). C. 673-678

23. Sengoz T., Kilic-Toprak E., Yaylali O., Kilic-Erkek O., Ozdemir Y., Oymak B., Senol H., Yuksel D., Kucukatay V., Bor-Kucukatay M. Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020. № 74(2). P. 209-221.

24. Connes P., Alexy T., Detterich J., Romana M., Hardy-Dessources M.D., Ballas S.K. The role of blood rheology in sickle cell disease // *Blood Rev.* 2016. № 30. P. 111–118

25. Rab M. A. E., van Oirschot B. A., Bos J., Kanne C. K., Sheehan V.A., van Beers E.J. et al. Characterization of sickling during controlled automated deoxygenation with oxygen gradient ektacytometry // J. Vis Exp. 2019. № 5. P. 153.

26. Rab M., Kanne C., Bos J., van Oirschot B., Boisson C., Houwing M., Teske J, Celine Riedl S., Schutgens R., Bartels M., Nur E., Joly P., Fort R., Cnossen M., Wijk R., Connes P., Beers E., Sheehan V. Oxygen gradient ektacytometry-derived biomarkers are associated with vaso-occlusive crises and correlate with treatment response in sickle cell disease // Am J. Hematol. 2021. № 96 (1): E29–E32.

27. Renoux, C., Parrow N., Faes C., Joly P., Hardeman M., Tisdale J., Levine M., Garnier N., Bertrand Y., Kebaili K., Cuzzubbo D., Cannas G., Martin C., Connes P. Importance of methodological standardization for the ektacytometric measures of red blood cell deformability in sickle cell anemia // Clin Hemorheol Microcirc. 2016. № 62(2). P. 173–179.

28. Parrow N.L., Violet P.C., Tu H., Nichols J., Pittman C., Fitzhugh C., Fleming R., Mohandas N., Tisdale J., Levine M. Measuring Deformability and Red Cell Heterogeneity in Blood by Ektacytometry // Journal of Visualized Experiments. 2018. P. 131.

УДК 579.61, 577.19

Плосконос М.В.¹, Геримсултанов М.В.¹, Неборак Е.В.²

*¹Астраханский государственный медицинский университет
Астрахань*

ploskonoz@mail.ru, usloviya07@mail.ru

*²Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы (РУДН)*

Москва

neborak_ev@pfur.ru

**ПОЛИАМИНЫ СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЫ ЧЕЛОВЕКА В
ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ
АКТИВНОСТЬ**

Проведено сравнение содержания полиаминов (ПА) в семенной плазме у бесплодных мужчин с разным содержанием уропатогенной флоры и разной степенью проявления воспаления. Исследовано воздействие ПА (спермина (См) и спермидина (Сд))

на микроорганизмы, наиболее часто встречающиеся в сперме человека. Установлено, что ПА оказывают антибактериальное действие на штаммы-этиопатогены.

Ключевые слова: полиамины, семенная плазма, микроорганизмы, воспалительные процессы, антимикробная активность.

Ploskonos M.V.¹, Gerimsultanov M.V.¹, Neborak E.V.²

¹*Astrakhan State Medical University of Health Ministry of Russia, Astrakhan*

²*Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow*

POLYAMINES OF HUMAN SEMINAL PLASMA IN THE DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY PROCESSES OF THE UROGENITAL TRACT AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

The content of polyamines (PA) in seminal plasma of infertile men with different levels of uropathogenic flora and varying degrees of inflammation was compared. The effect of PA (spermine (Sm) and spermidine (Sd)) on microorganisms most commonly found in human sperm has been studied. It has been established that PA have an antibacterial effect on etiopathogenic strains.

Keywords: polyamines, seminal plasma, microorganisms, inflammatory processes, antimicrobial activity.

Введение. Среди основных причин большинства бесплодных браков с мужским фактором бесплодия можно назвать инфекционно-воспалительные процессы различных отделов уrogenитального тракта мужчины.

Часто воспалительные заболевания уrogenитального тракта мужчин протекают почти бессимптомно, а среди этиопатогенов преобладают представители условно патогенной флоры (УПФ) [1]. И поэтому выявление скрыто протекающих воспалительных процессов в уrogenитальном тракте мужчины, ассоциированных с УПФ, особенно актуально.

Видовой спектр и значимость УПФ недостаточно изучены до сих пор, а имеющаяся информация достаточно противоречива. Так, в сперме бесплодных мужчин наиболее часто выявляются *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus haemolyticus*.

В нормальной микрофлоре здоровых мужчин тоже присутствуют представители УПФ в качестве комменсалов, а могут выступать как этиопатогены при местных и генерализованных процессах и это затрудняет интерпретацию результатов обследования. И поэтому дифференцировка этиологически значимых микроорганизмов от представителей нормальной микрофлоры или контаминантов должна основываться на выявлении качественных признаков, характерных для патогенных микроорганизмов.

Перспективным в этом направлении является исследование биохимии спермоплазмы и установление роли её компонентов при воспалении уrogenитального тракта мужчин [2].

Одной из важных биохимических систем, играющих немаловажную роль в неспецифических защитных реакциях организма, в частности спермы человека, являются полиамины (ПА) — Спермин (См) и Спермидин (Сд), структуры которых представлены на рис. 1 [3]. Это биологически активные молекулы-маркеры, динамика показателей которых широко используется в диагностике различных патологий [4].

Публикаций о влиянии См и Сд на биохимию бактериальной клетки крайне мало. Известно, что рост и размножение некоторых видов бактерий и вирусов связан с наличием ПА, а окисленные производные См и Сд в минимальных концентрациях оказывают антибактериальное и антивирусное действие [3].

Кроме того, содержание См и Сд довольно значительно в секретах органов мочеполового тракта, по сравнению с другими биологическими жидкостями организма, что указывает на их чрезвычайную важность для мужской репродуктивной функции [5, 6].

Таким образом, цель работы заключалась в сравнении содержания См и Сд в образцах спермы бесплодных мужчин с бактериоспермией с признаками воспалительного процесса и без признаков воспалительного процесса в эякуляте, а также в исследовании воздействия См и Сд на микроорганизмы, выделенные из различных биожидкостей человека.

Дело в том, что выявление устойчивости к См и Сд у микроорганизмов, выделяемых из спермы, позволит определять потенциальную патогенность культур, населяющих сперму.

Установление повреждающего воздействия См и Сд на выделенные микроорганизмы повышает достоверность определения их патогенности.

Материалы и методы исследования. Все участники исследования были разделены на три группы пациентов: 1-я группа (n=25) — пациенты с бактериоспермией с признаками воспалительного процесса в эякуляте (пиоспермия); 2-я группа (n=27) — пациенты с бактериоспермией, но без признаков воспалительного процесса в эякуляте; 3-я группа (n=18) — здоровые мужчины (нормоспермия), численность УПФ не более 10^3 КОЕ/мл, без признаков воспаления в эякуляте. Все мужчины представили информированное согласие на проведение исследований.

См и Сд определяли методом электрофореза в агаровом геле (Патент на изобретение RUS № 2225981 от 28.02.2002) в семенной плазме. Количество См и Сд в спермоплазме каждого пациента рассчитывали, применяя специальную компьютерную программу «ПН 5108» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2003612170 от 21.07.2003.).

Микробиологическое исследование образцов спермы проводилось микроскопически. Оценка стандартной спермограммы проводилась по общепринятым методикам [7]. Микроскопические исследования эякулятов проводили на световом микроскопе «МИКМЕД-2 Вар. 2» («ЛОМО», Россия).

В работе использовались штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенные из спермы больных хроническим простатитом, из фекалий, из отделяемого пупочной ранки больных детей, со слизистой зева пациентов с хронической рецидивирующей инфекцией верхних дыхательных путей. Все микроорганизмы были выделены с использованием стандартных наборов и сред фирмы Lachema (Чехия) и Bio Rad (США).

Определение Антимикробной Активности (АА) и чувствительности бактерий к См и Сд проводили по запатентованной методике (Патент на изобретение RUS № 2251691 С2 от 11.03.2003), путём измерения оптической плотности растворов на спектрофотометре.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ «Statistica 6.1 for Windows»

(StatSoft Inc.) и «Microsoft Office Excel-2007». Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро–Уилка, вычислялось среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), ошибка среднего (m) и производилась проверка статистических гипотез по t-критерию Стьюдента. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что у пациентов с бактериоспермией с признаками воспалительного процесса в эякуляте отмечается достоверное снижение ($p \leq 0,05$) содержания ПА в спермоплазме и повышение соотношения уровня ПА (См $2,04 \pm 0,45$ мкмоль/мл, Сд $0,14 \pm 0,03$ мкмоль/мл, См/Сд $14,0 \pm 2,07$) по сравнению с эякулятами без признаков воспаления (См $3,40 \pm 0,39$ мкмоль/мл, Сд $0,41 \pm 0,11$ мкмоль/мл, См/Сд $8,06 \pm 1,83$). Возможно, это связано со способностью ПА активно связываться со свободными радикалами, которые образуются при воспалении и оказывают повреждающее действие на половые клетки, вызывают апоптоз клеток [2, 6].

Однако, нарушения сперматогенеза, сопровождающееся ухудшением основных показателей сперматозоидов в сочетании с уменьшением концентрации ПА, может быть связано с секреторной дисфункцией и снижением функциональной активности мужских дополнительных половых желез, обусловленным другими факторами [6]. Также выявлено, что, обычно, наличие в урогенитальном тракте УПФ и физиологических концентраций ПА (См $3,50 \pm 0,34$ мкмоль/мл, Сд $0,48 \pm 0,12$ мкмоль/мл, См/Сд $7,35 \pm 2,59$), не сопровождается воспалительной реакцией.

Таким образом, наблюдение за динамикой изменения концентраций См и Сд в эякуляте может способствовать выявлению воспалительных процессов в урогенитальном мужском тракте и быть критерием их излеченности.

Выявлена различная биологическая антимикробная активность (АА) ПА в отношении исследованных штаммов микроорганизмов: См обладает более высокой АА, чем Сд. Например, после контакта со См только 40% штаммов оставались жизнеспособными, а после контакта со Сд — 65% культур ($p < 0,05$).

Сравнение биологической активности ПА в отношении одного и того же штамма показало, что в большинстве случаев количество

выживших микроорганизмов было меньшим после контакта со См, чем после контакта со Сд. 15 культур из 100 отличались идентичной устойчивостью к обоим ПА.

Выявление различий в устойчивости к ПА у микроорганизмов разных видов показало, что См обладает более выраженным бактерицидным эффектом, независимо от видовой принадлежности микроорганизма. Статистически значимых отличий в устойчивости к ПА между разными видами бактерий выявлено не было.

Однако, обнаружена различная чувствительность микроорганизмов к ПА в зависимости от их местообитания: 25% бактерий, выделенных из эякулята, были чувствительны к ПА (из них 25% только к Сд, 25% — только к См, оставшиеся же одинаково чувствительны к обоим ПА). Микроорганизмы, выделенные из других экониш, в целом были чувствительны к ПА: 85% из них к Сд и 91% — к См).

Таким образом, устойчивость бактерий к ПА в значительной степени обусловлена их средой обитания. Данное направление исследований достаточно перспективно, так как, во-первых, характеризует патогенный потенциал выделенного микроорганизма, а во-вторых, отражает принадлежность микроорганизма к определенной эконише. Это актуально в случае решения спорных вопросов по установлению этиологического агента при хронических, трудно поддающихся терапии воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта мужчин.

Заключение. ПА семенной плазмы — это важная часть фундаментального механизма, еще недостаточно хорошо изученного, но отвечающего не только за обеспечение жизнеспособности и фертильности сперматозоидов, но и за создание необходимых условий для их нормального функционирования, обеспечение антибактериальных свойств семенной плазмы, снижение риска развития инфекционно-воспалительных процессов в половом тракте не только мужчин, но, очевидно, и женщин.

Список литературы

1. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Лечение хронического простатита, обусловленного хламидийной и уреаплазменной

инфекцией и осложненного мужским бесплодием // Урология. 2010. № 3. С. 52–57.

2. Ploskonos M.V., Zулbalaeva D.F., Kurbangalieva N.R., Ripp S.V. Assessing the biological effects of microwave irradiation on human semen *in vitro* and determining the role of seminal plasma polyamines in this process // Biomedical Reports. 2022. № 16(5). С. 38.

3. Agostinelli E. (2020). Biochemical and pathophysiological properties of polyamines // Amino acids. № 52(2). С. 111–117.

4. Holbert C.E., Cullen M.T., Casero R.A.Jr, Stewart T.M. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumour immunity // Nature Reviews Cancer. 2022. № 22(8). С. 467-480.

5. Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Горюнов К.В., Романов А.Ю. Роль полиаминов в жизнедеятельности клеток репродуктивной системы // Цитология. 2018. Т. 60. № 3. С. 164-172.

6. Плосконос, М.В., Евдокимов В.В. Полиамины уrogenитального тракта мужчин как факторы регуляции апоптоза сперматозоидов // Урология. 2019. №4. С. 74-79.

7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Электронный ресурс] Sixth Edition, WHO. 2021. С. 276 URL:// <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> (Дата обращения: 18.09.2024).

8. Kenneally C, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP. Turbidimetric bioassays: A solution to antimicrobial activity detection in asymptomatic bacteriuria isolates against uropathogenic *Escherichia coli* // MicrobiologyOpen. 2024. № 13(3). С. e1411.

УДК 616.1

**Ходорович А.А., Викторова Я.М., Иванова А.А., Попова А.С.,
Зенина М.Н., Асатрян Т.Т.**

*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербурге*

*alya.xodorovich.93@mail.ru; Klokova.yana2013@yandex.ru;
IvanOvanastasia@yandex.ru; arina2014.popova@yandex.ru
Mary_ng@bk.ru Asatryan-tatev@mail.ru*

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ АНЕМИИ
МИНЬКОВСКОГО-ШОФАРРА. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО
СЛУЧАЯ**

В статье коллектив авторов подробно рассматривает применение не только рутинных лабораторных методов исследования для верификации наследственного сфероцитоза, а также и применение теста на связывание эозин-5-малеимида (ЭМА-тест, который является более чувствительным и специфичным).

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, лабораторная диагностика, ЭМА-тест.

**Khodorovich A.A., Viktorova Ya.M., Ivanova A.A., Popova A.S.,
Zenina M.N., Asatryan T.T.**

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

**DIAGNOSTIC SEARCH FOR ANEMIA MINKOVSKY-SHOFARR.
CLINICAL CASE**

In the article, the team of authors examines in detail the use of not only routine laboratory research methods for verifying hereditary spherocytosis, but also the use of the eosin-5-maleimide binding test (EMA test), which is more sensitive and specific.

Keywords: Hereditary spherocytosis, laboratory diagnostics, EMA test.

Введение. В настоящее время процесс диагностики наследственного сфероцитоза вызывает затруднение у практикующих врачей. Некорректный выбор методов диагностики способствует несвоевременной постановке диагноза, что негативно отражается на состоянии пациента,

увеличивая риск осложнений. В связи с этим коллектив авторов подробно рассмотрел конкретный диагностический поиск заболевания.

Цель: постановка диагноза, с помощью современных методов лабораторной диагностики на примере клинического случая.

Материалы и методы: разбор клинического случая пациента А, 21 год с подозрением на наследственный микросфероцитоз. Проведение исследования для подтверждения наследственного характера заболевания с помощью теста на связывание красителя эозин-5-малеимида методом проточной цитометрии.

Результаты: анализ полученных результатов лабораторных исследований позволил диагностировать у пациента наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара).

Заключение. Описанный путь диагностики позволил поставить диагноз наследственный сфероцитоз.

Введение. Наследственный сфероцитоз (анемия Минковского–Шоффара, НС) — заболевание, относящееся к группе мембранопатий, сопровождающееся развитием гемолитической анемии (ГА) различной степени тяжести. Причиной анемии при НС является сокращение времени жизни эритроцитов в кровотоке в результате снижения их деформируемости [1]. Такие эритроциты секвестрируются селезенкой, что приводит к анемии. Макрофаги селезенки повреждают клетки с ослабленным цитоскелетом, что ведет к утрате части мембраны и преобразованию двояковогнутых эритроцитов в сферические клетки, которые быстро погибают. Такие эритроциты называют микросфероциты [2]. Жизнь микросфероцитов длится всего 90-100 дней, тогда как нормальные эритроциты циркулируют в кровотоке до 120 дней [3]. Атипичные, латентные и компенсированные формы НС вызывают неправильную интерпретацию данных клинического анализа крови, которые могут находиться в пределах референсных значений, что затрудняет постановку диагноза [4].

В 2000 г. был предложен новый подтверждающий тест, который проводится методом проточной цитометрии — тест на связывание эозин-5-малеимида (ЭМА-тест). Эозин-5-малеимид представляет собой флуоресцентный краситель, ковалентно связывающийся с белками мембраны эритроцитов. У пациентов с НС связывание

красителя с мембраной происходит хуже, чем у здоровых людей, и это снижение может быть оценено количественно с помощью метода проточной цитофлуориметрии. ЭМА-тест обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими методиками [5].

Клинический случай. Пациент А., в возрасте 18 лет был впервые госпитализирован в СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1» с жалобами на диарею, лихорадку. При обследовании была выявлена анемия с ретикулоцитозом и пальпируемая спленомегалия. Пациенту было рекомендовано проведение тестов для подтверждения НС. Тесты не были выполнены.

В 2023 году пациент был госпитализирован в СПб ГБУЗ «Больница Боткина» с подобной симптоматикой, которая отмечалась ранее. По результатам обследования выявлены : нарастающая анемия (Гемоглобин до 32 г/л, референсное значение 130–160 г/л), тромбоцитопения ($55,5 \times 10^9$ /л, референсное значение $180\text{--}320 \times 10^9$ /л), ретикулоциты-нижняя граница нормы (референсное значение 2-12⁰/₀₀), цитолитический синдром (АсТ 84,2 МЕ/л, референсное значение 0-41 МЕ/л, Билирубин 55,5 мкмоль/л, референсное значение 3,4-17,1 мкмоль/л), гиперферритинемия 23297 мкг/л, референсное значение 30-400 мкг/л, ЛДГ 296 МЕ/л, референсное значение 135-225 МЕ/л, спленомегалия до 17 см.

В связи с подозрением на лимфопролиферативное заболевание пациент был переведен для дополнительного обследования в СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1». На данном этапе были получены результаты исследования содержания Витамина В₁₂ (194 пг/мл, референсное значение 141,0–1218,0 пг/мл) и витамина В₉ (4,7 нг/мл референсное значение 3,1–20,5 нг/мл). Результаты миелограммы: пунктат клеточный, эритроидный росток сужен до 12,8%. Тип кроветворения смешанный мегалобласты примерно 47% от всех эритрокариоцитов). Задержка созревания на стадии базофильных форм, выраженные признаки дисэритропоэза (более 10%). Ядра неправильной формы, мегалобластность, тельца Жолли, вакуолизация и клазматоз цитоплазмы, межклеточные мостики в нейтрофильном ряду — задержка созревания на стадии миелоцитов до 18,8%. Выраженный

дисгранулопоз (более 10%), диссоциация созревания ядра и цитоплазмы.

При повторном клиническом и биохимическом анализе крови были получены следующие результаты: эритропения ($1,5 \times 10^{12}/л$, референсное значение: $4-5 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения ($99 \times 10^9/л$, референсное значение: $180-320 \times 10^9/л$), сниженное количество ретикулоцитов ($0,3\%$ референсное значение: $2-12\%$), снижение сывороточного железа ($5,0$ мкмоль/л, референсное значение $11,6-31,3$ мкмоль/л), гиперферритинемия ($1120,0$ нг/мл, референсное значение $20,0-300,0$ нг/л), повышены фракции прямого и непрямого билирубина (прямой билирубин $13,4$ мкмоль/л, референсное значение $0,6-3,4$ мкмоль/л и непрямой билирубин $44,9$ мкмоль/л, референсное значение $1,7-17,6$ мкмоль/л).

После прохождения курса гемотрансфузии пациент был выписан на амбулаторное лечение с дополнительными рекомендациями по дообследованию.

При обследовании фракций гемоглобина, с целью исключения наличия гемоглобинопатии, методом капиллярного электрофореза получены следующие результаты: Гемоглобин А $97,1\%$, (референсное значение $95-98\%$), Гемоглобин А2 — $2,9\%$, (референсное значение: $2-3,3\%$), Гемоглобин F 0% , (референсное значение $0-1,2\%$). На основании полученных данных, у пациента гемоглобинопатии выявлено не было

При проведении клинического анализа крови в ФГБУ Рос НИИ ФМБА России получены следующие результаты: количество эритроцитов $4,37 \times 10^{12}/л$ (референсное значение $4-5 \times 10^{12}/л$), гемоглобин 133 г/л (референсное значение $130-160$ г/л), гематокрит $37,2\%$ (референсное значение $40-48\%$), средний объем эритроцита $85,1$ фл (референсное значение $80-100$ фл), среднее содержание гемоглобина $30,4$ пг (референсное значение $27-31$ пг), средняя концентрация гемоглобина $357,5$ г/л (референсное значение $300-380$ г/л), тромбоциты $217 \times 10^9/л$, (референсное значение $180-320 \times 10^9/л$). Отмечается увеличение относительного ($3,94\%$, референсное значение: $0,2-1,2\%$) и абсолютного ($172,2 \times 10^9/л$, референсное значение: $110 \times 10^9/л$) содержания ретикулоцитов. Отмечается выраженный микросфероцитоз.

Для подтверждения диагноза НС пациент был направлен ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России для

проведения ЭМА-теста (тест на связывание красителя эозин-5-малеимида методом проточной цитометрии). Данное исследование показало снижение интенсивности экспрессии эозин-5-малеимида: 67% (при значении «здоровых лиц» более 86%).

Анализ, полученных результатов исследований позволил диагностировать у пациента НС.

Представленный клинический пример демонстрирует весь сложный диагностический путь от момента первого обращения пациента к клиницисту до постановки заключительного диагноза.

Необходимо отметить, что только проведение рутинного клинического анализа крови и определение эритроцитарных индексов с помощью гематологических анализаторов является недостаточным для постановки диагноза, а являются лишь скрининговыми методами исследования.

Таким образом, прохождение всех диагностических этапов является обязательным условием для окончательной постановки диагноза.

Список литературы

1. Асатрян Т.Т., Гайковая Л.Б., Зенина М.Н / Использование лабораторного алгоритма диагностики наследственного сфероцитоза. Разбор клинического случая // Профилактическая и клиническая медицина. 2021. № 3 (80). С. 71–75. doi: 10.47843/2074-9120_2021_3_71

2. Метод фильтруемости эритроцитов в диагностике наследственного сфероцитоза / Д.С. Прудинник, Л.Д. Колева, Е.А. Бовт, Н.С. Кушнир, А.С. Суворова, И.А. Долгих, С.С. Шахиджанов, В.М. Витвицкий, Ф.И. Атауллаханов, Е.И. Синауридзе, С.А. Плясунова, Н.С. Сметанина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024. Т. 23, № 2. С. 145–151. doi:10.24287/1726-1708-2024-23-2-145-151.

3. Прохорова Ю.А., Зуева Е.Е., Соколова Н.Е. Применение метода проточной цитометрии в диагностике наследственного сфероцитоза (тест на связывание эозин-5 малеимида). 2012 г.

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза. 2014.

5. Асатрян Т.Т. Современные подходы к лабораторной диагностике микросфероцитарных анемий / Т.Т. Асатрян, М.Н. Зенина, Л.Б. Гайковая // Медицинский алфавит. 2019.

УДК 615.074

Чайникова К.С., Асатрян Т.Т., Зенина М.Н., Карпич С.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

kusha96@mail.ru

**ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ MSCV И
MCV-MSCV ДЛЯ СКРИНИНГА НАСЛЕДСТВЕННОГО
СФЕРОЦИТОЗА**

В настоящее время диагностика наследственного сфероцитоза включает в себя методы, имеющие достаточно низкие показатели чувствительности и специфичности. Метод оценки ретикулоцитарных параметров позволит использовать его для скрининга HS.

***Ключевые слова:** сфероцитоз, гемолитическая анемия, ретикулоцитарные индексы.*

Chaynikova K.S., Asatryan T.T., Karpich S.A., Zenina M.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

St. Petersburg

**POSSIBILITY OF USING MSCV AND MCV-MSCV PARAMETERS
FOR SCREENING HEREDITARY SPHEROCYTOSIS**

Currently, the diagnosis of hereditary spherocytosis includes methods that have fairly low sensitivity and specificity. The method for assessing reticulocyte parameters will make it possible to use it for screening HS.

***Keywords:** spherocytosis, hemolytic anemia, reticulocyte indices.*

Введение. Наследственный сфероцитоз (НС) — это группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся появлением эритроцитов с измененной формой, называемых микросфероцитами [1, 2]. Частота встречаемости в Европе и Северной Америке 1:2000-1:5000. Заболевание диагностируют в любом возрасте, нередко при развитии характерных осложнений (гемолитический криз, апластический криз при инфицировании

парвовирусом В19, мегалобластный криз при дефиците фолиевой кислоты, желчекаменная болезнь) [3].

НС наследуется по аутосомно-доминантному типу, чаще встречается гетерозиготная форма. Наиболее характерно проявление заболевания в возрасте 3–15 лет, однако нередко клинические признаки выявляются в неонатальном периоде [3].

При НС описаны разнообразные дефекты состава или функции белков мембраны эритроцитов. Наиболее распространена форма, связанная с нарушением взаимодействия спектрина с актином и белком 4.1, дефицитом белка 4.2 или с комбинированным дефицитом анкирина и спектрина [1]. Наследственный дефект мембраны эритроцита способствует повышению проницаемости ее для ионов натрия, воды, что в конечном итоге изменяет объем клетки. Формирующийся микросфероцит длительно задерживается в красной пульпе селезенки, теряет способность деформироваться в узких участках кровотока се синусов. Снижение эластичности мембраны приводит к ее фрагментации при прохождении эритроцита через капилляры, что сопровождается уменьшением размеров эритроцита. Спустя 2–3 пассажа через селезенку микросфероцит подвергается лизису и фагоцитозу (внутриклеточный гемолиз) [4]. Патология эритроцитов проявляется морфологической аномалией микросфероцитозом. Микросфероциты имеют укороченные сроки пребывания в крови (до 90–100 дней), пониженную осмотическую и механическую резистентность. Повышенное их разрушение происходит главным образом в селезенке, что приводит к спленомегалии.

Основное клиническое проявление заболевания — гемолитический синдром, который проявляется желтухой, спленомегалией и анемией. В детском возрасте имеется деформация скелета, особенно черепа, рано отмечается увеличение селезенки, общая отсталость развития. При гетерозиготной форме заболевания клинические признаки слабо выражены, но имеют место характерные морфологические изменения эритроцитов (микросфероцитоз). Гемолитический криз возникает под влиянием провоцирующих факторов (инфекция, переохлаждение, переутомление, беременность и др.). Микросфероцитарная

гемолитическая анемия имеет хроническое течение, сопровождается периодическими кризами и ремиссиями.

В периферической крови при выраженном некомпенсированном гемолизе анемия нормохромная. В отсутствие анемии в периферической крови обнаруживаются полихроматофилия и ретикулоцитоз — признаки активного костномозгового эритропоэза. Эритроциты (микросфероциты) характеризуются небольшим диаметром (в среднем 5 мкм), повышенной толщиной и нормальным объемом (MCV). Средняя толщина увеличена до 2,5–3,0 мкм. Сферический индекс (СФ) — отношение диаметра (d) эритроцита к его толщине (Т) снижен в среднем до 2,7 (при норме 3,4–3,9) [3]. Содержание гемоглобина в эритроцитах в пределах нормы или несколько выше. Количество микросфероцитов в период ремиссии и при латентной форме болезни не бывает высоким, в то время как гемолитический криз может сопровождаться увеличением их до 30% и выше. Микросфероциты в мазках крови имеют небольшой размер, гиперхромные, без центрального просветления. Одним из характерных признаков заболевания является снижение осмотической устойчивости эритроцитов. Гемолиз начинается при концентрации солей, близких к физиологическому раствору.

Отмечается повышение в крови неконъюгированного билирубина, ЛДГ, повышение уробилиногена в моче [5].

Диагностика НС включает семейный анамнез, клинические проявления и лабораторные исследования [6]. Лабораторные тесты, используемые для диагностики НС, включают морфологическое исследование эритроцитов, параметры клеток крови путем измерения индексов, тест на осмотическую резистентность эритроцитов, исследование количественных изменений мембранных белков эритроцитов и обнаружение мутаций, приводящих к нарушению синтеза мембранных белков. Однако, морфологическое исследование мазка периферической крови имеет чувствительность около 57% и специфичность 85%, к тому же, при аутоиммунной гемолитической анемии эритроциты также могут сморщиваться и деформироваться, что снижает специфичность данного метода [6, 7]. Тест на осмотическую резистентность имеет очень низкую чувствительность от 48% и является непригодным для диагностики легких форм НС [6].

Электрофорез мембранных белков имеет высокую степень чувствительности и специфичности (93% и 98% соответственно) преимущественно для выявления дефицита белка полосы 4.2, однако ценность данного метода снижается при диагностике легких и бессимптомных форм НС [6].

Из описанного выше можно сделать вывод, что в настоящее время отсутствует единый подход диагностического скрининга НС. Гематологические анализаторы типа 5-diff широко используются в лабораториях, что формирует возможность использования дополнительных параметров для скрининга и раннего выявления наследственного сфероцитоза. В условиях обработки пробы крови гипоосмолярным раствором разрушаются красные клетки, в том числе ретикулоциты и молодые эритроциты с нестабильной структурой мембраны. Закономерное снижение показателя MRV и MSCV характеризует наличие в исследуемой пробе хрупких ретикулоцитов и эритроцитов с нестабильной мембраной. Результат простого сравнения MSCV-MCV позволяет диагностировать наследственный сфероцитоз с чувствительностью 100% и со специфичностью 93,3%.

Цель: оценить возможность использования ретикулоцитарных индексов MSCV и MCV-MSCV для выявления наследственного сфероцитоза.

Материалы и методы. Материал для исследования: венозная кровь. Метод исследования: клинический анализ крови. В исследование были включены 16 пациентов. Основную группу составили 8 пациентов с НС, в группу сравнения вошли 8 пациентов с другими типами гемолитических анемий (ГА). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинический анализ крови (КАК) выполняли на гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США). Оценивались следующие параметры: MCV, MSCV, MCV-MSCV.

Результаты. По результатам исследования выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым параметрам. Параметр MSCV для основной группы составил 66,022 (стандартное отклонение 7,229), для группы сравнения 76,700 (стандартное отклонение 10,902) ($p=0,039$). Параметр MCV-MSCV для основной группы составил 23,875 (стандартное отклонение 7,634), для группы сравнения 12,95 (стандартное отклонение 8,52),

($p=0,027$). ROC-анализ выявил для MSCV чувствительность 100%, специфичность 50%, пороговое значение ≤ 80 фл, индекс Юдена 0,5, LR+ 2,00, LR– 0,5.

Для параметра MCV-MSCV чувствительность 87,5% специфичность 83,3%, пороговое значение $>13,5$, индекс Юдена составил 0,7083, LR+ 5,25, LR– 0,15.

Выводы. Изучаемые параметры обладают достаточной чувствительностью и специфичностью по сравнению с морфологическим методом и тестом на осмотическую резистентность, что делает возможным их использование для скрининга НС. Также данный метод изучения ретикулоцитарных индексов является более доступным по сравнению с дорогостоящими и сложными в исполнении методами по обнаружению мутаций, приводящих к нарушению синтеза мембранных белков. Однако для подтверждения заболевания необходимо проводить дополнительные исследования.

Список литературы

1. Романенко Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (лекции) часть 2 / Н.А. Романенко // Вестник гематологии. 2022. № 3. С. 40–59.

2. Романенко Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (лекции) часть 1 / Н.А. Романенко // Вестник гематологии. 2022. № 3. С. 25–33.

3. Луговская С.А, Почтарь М.Е. Гематологический атлас. М.: Триада, 2011. 278 с.

4. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 468–680.

5. Колоколов Г.Р., Герасина Е.В., Ананьев О.Л и др. Анализы. Полный справочник. М.: Эксмо, 2008. С. 497–499.

6. Liao L., Xu Y., Wei H. et al. Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis // J. Clin. Lab. Anal. 2019. Vol. 33. e 22844.

7. Васильченкова П.И. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современное состояние вопроса / П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина // Онкогематология. 2023. № 18(2). С. 60–67.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

УДК 618.2:577.156.6

Ватутина И.В., Вавилова С.М.

*Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко
Воронеж*

vatutina_iv@mail.ru; svavilova@mail.ru

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Установлено практическое значение определения макро- и микроэлементного состава крови у беременных женщин. Показана важность функционального питания женщин во время беременности и периода лактации.

***Ключевые слова:** состав крови, минеральные вещества, функциональное питание, беременные женщины.*

Vatutina I.V., Vavilova S.M.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
Voronezh*

PRACTICAL IMPORTANCE OF DETERMINING THE MACRO- AND MICROELEMENT COMPOSITION OF BLOOD IN PREGNANT WOMEN

The practical significance of determining the macro- and microelement composition of blood in pregnant women has been established. The importance of functional nutrition for women during pregnancy and lactation is shown.

***Keywords:** blood composition, minerals, functional nutrition, pregnant women.*

В России 2024 год провозглашен Годом семьи и большую важность при этом имеет здоровье и самочувствие женщин, в том числе в период беременности. Особенности географического проживания, рода деятельности и социального статуса женщины могут накладывать ограничения на возможность получать сбалансированное по микро- и макронутриентам питание. И поэтому интересно рассмотреть возможность оптимизации

функционального питания беременных женщин, в том числе с учетом минеральных веществ. Для беременных женщин уже разрабатываются и используются продукты функционального питания, которые имеют свои особенности и могут обеспечить ежедневные потребности в энергии, витаминах и макронутриентах (белках, жирах, углеводах) [1–4]. Потребность женского организма в период беременности и лактации в повышенном содержании витаминов в продуктах питания очевидна. Однако, не менее важно сбалансированное потребление минеральных нутриентов, прежде всего потому, что именно они обеспечивают нормальное усвоение и функционирование витаминных форм. В настоящее время уже ведутся исследования механизмов регуляции минерального обмена при беременности, что является перспективным направлением в современной медицинской науке. Проводится сравнительный анализ содержания макро- и микроэлементов в крови до и после лечения для установления зависимости угрозы развития преждевременных родов у беременных от их концентрации [5].

Целью нашей работы служит исследование и выявление значения макро- и микроэлементного состава крови у беременных женщин.

При анализе современных публикаций, связанных с нашей целью, было установлено непосредственное влияние минеральных веществ на формирование плода и течение беременности. Выявлено, что на течение беременности, родов и перинатального периода немаловажное значение оказывает изменение содержания макро- и микроэлементов. Отмечена достоверно значимая зависимость угрозы прерывания беременности, гипоксии, задержки внутриутробного развития плода от баланса макро- и микроэлементов. И поэтому важна коррекция микроэлементоза организма с учетом восполнения организма эссенциальными микроэлементами и выведением из организма токсичных [5].

Известно, что ключевое значение в качественном уходе за ребенком играет состояние здоровья матери. Дефицит или избыток основных нутриентов, дисбаланс минералов и витаминов в рационе питания беременной неизбежно приводят к нарушению как собственного нутритивного статуса женщины, так и нутритивного статуса плода, закладывают множественные негативные тенденции, которые могут реализоваться во время беременности

[3, 4]. В качестве выхода из сложившейся ситуации можно считать включение в рационы питания данной категории граждан продуктов питания направленного действия для алиментарной коррекции пищевого статуса организма женщины в период беременности, разработка рецептуры обогащающей добавки. В состав добавки может входить альбумин животного происхождения, жмых зародышей пшеницы и семена фасоли белой [2]. Переход от лечения болезней к сохранению здоровья возможен при профилактическом подходе и активном использовании женщинами действующих мер медицинской помощи и поддержки в период беременности и после нее. И поэтому в настоящее время многоплановое изучение фактического питания беременной женщины весьма актуально. Необходимо оценивать все аспекты питания будущей матери, выделять группы беременных с нарушенным нутритивным статусом, разрабатывать рекомендации по устранению этих нарушений [3, 4]. Выявлено, что низкий уровень ω -3 ЭПК и ферментативной активности СОД обуславливают обострение хронической ЦМВИ в первом триместре гестации [6].

Учитывая высокую потребность беременных в витаминах и минеральных веществах и тот факт, что их содержание в натуральных продуктах не может обеспечить ее полностью, целесообразно использовать специализированные витаминно-минеральные комплексы и обогащенные микронутриентами молочные продукты. Часто беременные женщины проверяют содержание витамина D в своей крови и выявляют недостаточную обеспеченность этим витамином [3]. При этом концентрацию микроэлементов в сыворотке крови определяется редко.

При исследовании рецептур десяти популярных витаминно-минеральных комплексов, доступных в аптечных сетях г.Орла, было выявлено, что большинство из них не обеспечивают достаточные дозы бета-каротина, витамина С, фолиевой кислоты, цинка, селена, меди и прочих микроэлементов, которые часто отсутствуют в рационах женщин [7]. Рацион как для будущих матерей, так и для тех, кто еще не ожидает ребенка, не всегда соответствует стандартам гигиены питания. В частности, выделяется избыточное потребление углеводов и недостаточное потребление белков связанные с различными диетами Изменение

рациона в случае его недостаточной пользы для здоровья является ключевым элементом комплексного подхода к контролю за здоровьем беременной. Нутритивные потребности и энергетический расчет должны соответствовать физиологическим стандартам, однако в питание следует внести корректировки, учитывающие специфику беременности, изменения в весе, эмоциональное состояние, условия труда и образ жизни [3, 4, 7].

Большую роль в обмене веществ играют эссенциальные или жизненно необходимые минеральные вещества. Известно, что организме человека обнаруживается 81 элемент, 15 из которых относятся к числу эссенциальных микроэлементов — железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий.

Без достаточного количества ионов железа невозможны такие важнейшие процессы для организма, как транспорт кислорода в клетку (гемоглобин) и транспорт электронов (клеточное дыхание). Структурная организация целого ряда ферментов обеспечивается ионами железа с разной степенью окисления.

Кальций, являясь структурным макроэлементом, обеспечивает формирование кристаллов гидроксиапатита для костной ткани. При этом, без ионов кальция невозможно формирование активной формы витамина D — кальцийтриола, обеспечивающего синтез здоровой костной ткани. Кроме того, ионы кальция контролируют процессы свертывания крови; участвуют в синтезе нейромедиаторов, стабилизируя работу нервной системы. Ионы кальция — важнейший посредник при передаче гормонального сигнала и являются обязательными для нормальной работы мышц и сердечной мышцы, в частности.

Еще один макроэлемент — магний — является кофактором многих ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, АТФ, серотонина (снижает риск развития аллергических реакций), мелатонина (антиоксидант и стимулятор синтеза антител) и обеспечивает полноценное усвоение таких витаминов, как В₁, В₆ и С.

Не менее важно систематическое потребление нутриентов, содержащих различные микроэлементы. Так гормоны щитовидной железы, содержащие ионы йода, контролируют белковый, жировой и водно-солевой обмен и в целом стимулируют рост, развитие организма и его физическую активность. Без ионов кремния

невозможно формирование здоровой хрящевой, соединительной и костной ткани. Селен — необходим для работы ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток. Ионы фтора в нормальном количественном соотношении с кальцием обеспечивают нормальную минерализацию костной ткани.

Ионы переходных элементов, обладающих хорошей способностью образовывать комплексные соединения, обеспечивают синтез и функционирование огромного количества ферментов организма. Медь, входя в состав многих ферментов, участвует в синтезе гемоглобина, обеспечивает защиту клетки от свободных радикалов. А ионы молибдена предотвращают избыточное накопление меди в организме. Ионы цинка находятся в каждой клетке организма в составе десятков ферментов и тем самым влияют на обменные процессы жиров, белков и углеводов, а кроме того, этот элемент связан с внутриклеточным делением (стабилизация ДНК) и апоптозом клетки. Ионы хрома обеспечивают нормальный углеводный обмен, потенцируя действие инсулина в периферических клетках и предотвращая повышение уровня липидов в крови.

Такой элемент, как марганец, можно отнести к важнейшим микроэлементам. Вещества с его участием стабилизируют клеточную мембрану, необходимы для формирования соединительной, хрящевой и костной ткани, участвуют в кроветворении, усиливают иммунный ответ и многое другое, что обеспечивает нормальный рост и развитие организма.

Таким образом, определения макро- и микроэлементного состава крови у беременных женщин имеет большое практическое значение. В период беременности и лактации, в связи с интенсификацией всех обменных процессов женского организма, недопустим недостаток минеральных нутриентов, обеспечивающих нормальное развитие и функционирование организма в целом, а сбалансированное питание не всегда может быть возможно, поэтому важной проблемой сохранения здоровья женского организма является поиск механизмов обеспечения всеми необходимыми неорганическими нутриентами. Например, использование современных витаминно-минеральных комплексов и продуктов, обогащенных минеральными нутриентами.

Список литературы

1. Лукина Ю.Д., Элоян Э.Р., Ватутина И.В., Вавилова С.М. Особенности продуктов функционального питания для беременных женщин //Сборник материалов Поландовских чтений VI международной научно-практической молодежной конференции «Пищевые технологии будущего» (5 июня 2024 г.). / ФГАНУ НИИХП, отв. ред. д.т.н. Мартиросян В.В. М.: ООО «Белый Ветер», 2024. С. 97-101.
2. Алексеева Т.В., Артемова Е.Н., Белокурова Е.В., Потапова Д.И., Гусева О.А., Шерстяных И.А. Исследование потребительских предпочтений при производстве биоактивных паштетов для питания беременных женщин // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2020. Т. 82, № 3 (85). С. 164–169.
3. Низамутдинова Р.И., Нагимова Э.М., Галимова Р.А., Ахметзянова А.Х. Питание беременной женщины с железодефицитной анемией // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2022. № 2. С. 25–28.
4. Рахимова З.К., Сапарбаева Н.Р., Дусчанова З.А. Микронутриенты в питании беременных и женщин, кормящих грудным молоком // Новый день в медицине. 2020. № 2 (30). С. 202–205.
5. Абудллаева Н.Я. Значение определения макро- и микроэлементного состава крови у беременных с угрозой развития преждевременных родов // Пермский медицинский журнал. 2020. - Т. 37. № 1. С. 73-78.
6. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль эйкозапентаеновой кислоты и супероксиддисмутазы в развитии гемической гипоксии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 75. С. 75-79.
7. Нигматулина А.Т., Голубь В.Л., Симонова В.Г. Гигиеническая оценка питания беременных женщин и меры по его оптимизации: на примере региона Центральной России // Международный студенческий научный вестник. 2024. № 3. С. 11.

Головина А.А., Крышень К.Л.

АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Ленинградская область

golovina.aa@doclinika.ru

АПРОБАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ У КРОЛИКОВ

На экспериментальной модели возрастной макулодистрофии, смоделированной с помощью однократного интравитреального введения DL-альфа-аминоадипиновой (DL-AAA) кислоты на кроликах Новозеландской породы было отмечено, что рост новых сосудов начинался уже на первой неделе после введения DL-AAA. В результате апробации модели был установлен срок развития патологии, а также процент возникновения нежелательных побочных реакций со стороны глазного дна.

Ключевые слова: *неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, доклинические испытания, кролики новозеландские, индукция патологии, интравитреальное введение.*

Golovina A.A., Kryshen K.L.

Research-and-manufacturing company

«Home of Pharmacy» JSC;

Leningrad region

EXPERIMENTAL MODEL OF NEOVASCULARIZATION IN RABBITS

In an experimental model of age-related macular degeneration, modeled using a single intravitreal injection of DL-alpha-aminoadipic acid (DL-AAA) in New Zealand rabbits, it was noted that the growth of new vessels began already in the first week after the introduction of DL-AAA. As a result of testing the model, the period of development of the pathology was established, as well as the percentage of occurrence of undesirable side effects from the fundus.

Keywords: *neovascular age-related macular degeneration, preclinical trials, New Zealand rabbits, induction of pathology, intravitreal administration.*

Актуальность. *Возрастная макулярная дегенерация (ВМД, макулодистрофия, дегенерация «желтого пятна») — это хроническое прогрессирующее заболевание заднего отдела глазного яблока, характеризующееся дистрофическими*

процессами в центральной зоне сетчатки и сосудистой оболочке глаза. Это ведущая причина необратимой слепоты среди пожилых людей. Согласно статистике, к 2040 году число пациентов, страдающих этим заболеванием, во всем мире составит 288 миллионов человек. Неоваскулярный (экссудативный или влажный) тип составляет приблизительно 10% пациентов с ВМД. Неоваскулярная ВМД (нВМД) характеризуется хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), сочетающейся с экссудацией, интравитреальными и субретинальными кровоизлияниями, отслойкой пигментного эпителия сетчатки, твердым экссудатом или субретинальным фиброзным рубцом. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным медиатором ангиогенеза и предрасполагающим фактором развития нВМД.

На данный момент заболевание лечится с помощью анти-VEGF-препаратов, включающих в себя бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, конберцепт и бролуцизумаб. Данные препараты широко используются в терапии, но, к сожалению, имеют ряд недостатков, например, короткий период полувыведения или травматичный способ введения. В связи с этим средства для лечения заболеваний глаз постоянно совершенствуются. Именно поэтому разработка новых моделей офтальмологических заболеваний так актуальна в настоящее время.

Существует несколько моделей нВМД: трансгенные мыши C57BL/6J, лазерная коагуляция сетчатки, интравитреальное введение факторов роста сосудов, химические индукторы патологии. Широко используется интравитреальное введение вещества DL-альфа-аминоадипиновой кислоты (DL-AAA) — токсина глиальных клеток сетчатки. Данный метод прост в исполнении, не требует узкоспециализированного оборудования и навыков для введения (вводится интравитреально в виде раствора для инъекций), вызывает стойкую длительную патологию и не распространяет токсическое действие за пределы глазного яблока.

В качестве тест-системы были выбраны половозрелые самцы новозеландских кроликов без каких-либо врожденных или приобретенных патологий глаз. Размер глаз кролика является оптимальным для интравитреального введения тестируемых объектов, а также для диагностических тестов. Центральная сосудистая часть сетчатки глаза кролика охватывает область,

которая лишена нервного слоя, поэтому животные с патологией сохраняют зрение, несмотря на образования новых сосудов сетчатки.

Цель исследования. Апробировать модель неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации у кроликов, индуцированной с помощью однократного интравитреального введения DL-ААА кислоты. Оценить возможности модели, возможные нежелательные патологические изменения.

Материалы и методы. Проведенная научно-исследовательская работа была рассмотрена и одобрена для проведения биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Для исследования были выбраны 20 самцов кроликов Новозеландской породы не старше 12 месяцев без каких-либо патологий глаз, 5 из которых составляли группу контроля, 15 животным был введен индуктор патологии. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Рекомендацией Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований» и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14.

Патология была сформирована путем однократного интравитреального введения DL-альфа-аминоадипиновой кислоты («SIGMA», США) с концентрацией 80 ммоль/л в объеме 80 мкл/глаз с помощью инсулинового шприца с интегрированной иглой 29G. Перед индукцией животные были введены в кратковременный наркоз путем внутривенного введения смеси препаратов «Везотил®» («ВЕТСТЕМ», Россия) в дозе 5 мг/кг и «Ксиланит®» («НИТА-ФАРМ», Россия) в дозе 2 мг/кг. Предварительно глаз обезболили с помощью анестетика «Инокаин®» («SENTISS PHARMA», Pvt. Ltd, Индия) путем нанесения одной капли на роговицу глаза.

Еженедельно животным проводили офтальмологический осмотр с помощью непрямого офтальмоскопа Heine Omega 500 с линзой Heine A.R. (Heine Optotechnik Co. Ltd, Германия). Фотографирование глазного дна проводилось с помощью фундус-камеры SMARTSCOPE M5 (Optomed Oy (Ltd.), Финляндия) до введения индуктора патологии, на 14-й и 28-й день после введения индуктора. За 15 минут до проведения манипуляций животным

медикаментозно расширяли зрачок глаза мидриатическим препаратом «Мидримакс®» («SENTISS PHARMA» Pvt. Ltd, Индия). Оценку развития патологии проводили по результатам фотографирования глазного дна.

Результаты. У кроликов контрольной группы не было обнаружено патологических изменений в строении глазного яблока на протяжении всего исследования.

У животных после инъекции DL-AAA кислоты изменения в сетчатке происходили уже в первую неделю. Пик роста сосудов наблюдался на 14–20-й день после индукции. Действие индуктора патологии характеризовалось разрушением слоя ганглиозных клеток сетчатки, изменением строения мембраны Бруха, выработкой большого количества факторов роста сосудов, образованием новых сосудов сетчатки. Новообразованные сосуды имели извитый ход, тонкие, хрупкие стенки, из-за чего происходила активная инфильтрация жидкости в стекловидное тело, вызывая отек сетчатки.

К 28-му дню эксперимента 30% от всех глаз, получивших инъекцию DL-AAA кислоты, имели нежелательные патологические изменения в строении глаза, такие как: отслоение сетчатки и помутнение стекловидного тела.

Выводы. По результатам фотографирования глазного дна и непрямой офтальмоскопии у животных, получивших DL-AAA кислоту, были обнаружены пролиферативные процессы сосудов глазного дна. Фотографии глазного дна кроликов, не получивших индуктор, подтверждают развитие модельной патологии по критерию разрастания сосудов — неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Данная модель в дальнейшем позволит проводить оценку эффективности новых лекарственных средств.

Список литературы

1. Бобр Т.В. Возрастная макулярная дегенерация сетчатки: практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ. 2016.
2. Li J.Q. et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis // British Journal of Ophthalmology. 2020. Vol. 104. №. 8. P. 1077–1084.
3. Kumar S. et al. Characterization and validation of a chronic retinal neovascularization rabbit model by evaluating the efficacy of

anti-angiogenic and anti-inflammatory drugs // International Journal of Ophthalmology. 2022. Vol. 15. №. 1. P. 15.

4. Li Y. et al. A novel model of persistent retinal neovascularization for the development of sustained anti-VEGF therapies // Experimental eye research. 2018. Vol. 174. P. 98–106.

УДК 616-092.4

Грищук Я.К., Ильясов П.В., Лимарева Л.В.

*Самарский государственный медицинский университет
Самара*

*grischukyaroslav@ya.ru; p.v.ilyasov@samsmu.ru;
l.v.limareva@samsmu.ru*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ КЛЕТОК ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА**

Целью исследования явилась сравнительная оценка метаболического профиля клеток паренхимы лабораторных животных (крыса, мышь, кролик) и человека с помощью электрода Кларка. Показано, что клетки паренхимы печени лабораторных животных и человека характеризуются сходным метаболическим профилем.

***Ключевые слова:** доклинические испытания, метаболический профиль клеток, паренхима печени *in vitro*, электрод Кларка.*

Grishchuk I.K., Ilyasov P.V., Limareva L.V.

*FSBEI HE SamSMU MOH Russia
Samara*

Postgraduate Student

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE METABOLIC PROFILE OF
LIVER PARENCHYMA CELLS OF LABORATORY ANIMALS AND
HUMANS**

The aim of the study was to compare the metabolic profile of parenchyma cells of laboratory animals (rat, mouse, rabbit) and humans using a Clark electrode. It was shown that liver parenchyma cells of laboratory animals and humans are characterized by similar metabolic profile.

***Keywords:** preclinical testing, cell metabolic profiling, liver parenchyma *in vitro*, Clark electrode.*

Успехи в области биомедицины, внедрение все более совершенных методов исследования, расшифровка молекулярных механизмов патогенеза заболеваний ведет к прогрессивному росту числа научных исследований, направленных на разработку новых и усовершенствование существующих лекарственных средств [1]. При этом доклинические исследования, проводимые на лабораторных животных *in vivo*, тканях и клетках животных и человека *in vitro* — важный и необходимый этап разработки лекарственных препаратов [2].

Одной из актуальных биоэтических и экономических проблем при проведении доклинических испытаний является разумное снижение количества экспериментов на животных за счет разработки новых методических подходов с использованием моделей *in vitro*. Соответствующие доклинические модели должны вносить неотъемлемый вклад в показатели успешности интервенционных испытаний и обеспечивать корректную экстраполяцию данных с лабораторных животных на человека [3].

Достаточно перспективным подходом для изучения токсического влияния различных соединений на клетки и ткани животных и человека *in vitro* является оценка изменения их метаболического профиля путем измерения потребления кислорода в культуральной среде при различных воздействиях с помощью электрода Кларка [4]. Метод предполагает измерение уровня потребления кислорода при добавлении различных субстратов в культуральную среду (метаболический профиль) в отсутствие и в присутствии токсиканта и позволяет неоднократное использование одного и того же среза ткани в ряде экспериментов в течение 1–2 суток. При этом уровень поглощения кислорода пропорционален метаболической активности клеток и зависит, с одной стороны, от природы субстрата, а с другой — от ферментативного аппарата клетки и его состояния.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка метаболического профиля гепатоцитов лабораторных животных (крыса, мышь, кролик) и человека с помощью электрода Кларка.

Фрагмент среза паренхимы печени животных или человека (получен при проведении частичной гепатэктомии по клиническим показателям, а также при проведении патолого-анатомических исследований) массой ~15–20 мг и размером ~ 3,0×3,0×0,5 мм

локализовали в области рабочей зоны кислородного электрода Кларка и механически фиксировали с помощью капроновой сетки с плотностью 30 ячеек/см² и прижимного кольца.

В качестве субстратов для определения оптимального метаболического профиля клеток паренхимы печени (прежде всего — гепатоцитов) использовали растворы глюкозы, фруктозы, пирувата натрия, цитрата натрия, L-глутамата натрия и гидрохинона (ч.д.а., ООО АО РЕАХИМ, Россия), конечная концентрация субстратов в кювете составляла 50 мМ. Регистрацию и обработку сигналов осуществляли на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Эксперт-00х (ООО Эконикс-Эксперт, Россия) в течение ~5–10 мин. В качестве измеряемого параметра сигнала и условного показателя активности клеток ткани в данной системе использовали максимальную скорость изменения концентрации растворенного кислорода после внесения субстрата (мг О₂/л с). После регистрации каждого сигнала электрод вместе с фрагментом ткани промывали путем многократной смены рабочей среды до восстановления исходного равновесного уровня кислорода в кювете (~5–15 мин). Данный подход обеспечивал многократное использование фрагмента ткани без его замены, что позволило получать метаболический профиль, включавший 6 вышеуказанных субстратов, в трех повторностях для одного и того же фрагмента ткани. Для удобства сравнения данных и нивелирования погрешностей, вызванных различиями в количестве взятой ткани и метаболической активности печени, сигналы на субстраты в составе профиля паренхимы печени приводили в процентах от сигнала на цитрат натрия (рис. 1).

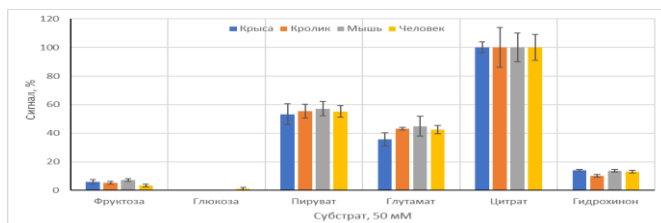


Рис. 1. Метаболический профиль паренхимы печени крысы, кролика, мыши и человека. Сигналы нормированы по сигналу на цитрат натрия

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что клетки паренхимы печени лабораторных животных и человека характеризуются сходной (коэффициенты корреляции во всех случаях не ниже 0,99, $p < 0,01$) высокой активностью метаболизма цитрата и пирувата — органических кислот, являющихся непосредственными продуктами аэробного метаболизма углеводов. Вместе с тем метаболизм самих моносахаридов (глюкозы, фруктозы) и сахарозы в данной ткани осуществляется на следовом уровне или отсутствует. Кроме того, присутствует заметная активность ферментов, участвующих в метаболизме глутамата натрия, и слабая активность, связанная с окислением ароматических соединений (вероятно, за счет цитохрома P450). Отсутствие видовой специфичности является отражением консервативности метаболических путей в печени млекопитающих и указывает, что данные, полученные в подобных экспериментах на лабораторных животных, могут быть применимы к паренхиме печени человека.

Полученные профили, представляющие соотношение величин респираторной активности клеток в присутствии различных тестовых субстратов, можно использовать для оценки состояния указанных клеток. Например, сопоставление полученного профиля с эталонным профилем рассматриваемых клеток позволяет выявить различия между ними и сделать выводы о процессах, изменения в которых обуславливают эти различия, и, следовательно, о характере изменений в ходе исследуемого воздействия. Последовательное введение субстрата индуцируемого фермента или метаболического пути с регистрацией получаемого сигнала позволяет судить о скорости и степени индукции ферментов в реальном времени. Аналогично, введение ингибитора соответствующего фермента обеспечивает отслеживание степени ингибирования и возможного последующего восстановления активности фермента. Резкое количественное снижение метаболической активности при воздействии цитотоксического фактора является показателем степени и интенсивности гибели или повреждения клеток, а последующее увеличение указанной активности со временем — показателем их восстановления или регенерации.

Список литературы

1. Гуманное обращение с лабораторными животными как неотъемлемая составляющая доклинических исследований лекарственных средств / П.В. Буренков, В.А. Смирнов, Н.Н. Чадова, В.Н. Шестаков // Ремедиум. 2021. № 4. С. 47–56.
2. ГОСТ Р 56701-2015. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств: национальный стандарт Российской Федерации. М.: Стандартинформ, 2019. 23 с.
3. Recommendations for robust and reproducible preclinical research in personalised medicine / Fosse V., Oldoni E., Bietrix F. et al // BMC Med. 2023. № 21. P. 13.
4. Способ экспресс-определения физиолого-биохимического состояния клеток и тканей: пат. 2810738 Рос. Федерация. Лимарева Л.В., Ильясов П.В., Сустретов А.С., Сизова А.И., Гусева О.С.; заявл. 06.05.2022; опубл. 28.12.2023.

УДК 57.084.1/615.014.2

Гущина С.В.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Ленинградская область

guschina.sv@doclinika.ru

ТРУДОВЫЕ ФУНКЦИИ И КВАЛИФИКАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПОДГОТОВКЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ

В ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В доклинических исследованиях (ДКИ) существует проблема низкой трансляционности исследований, одной из причин которой может быть неправильная подготовка объектов исследований. В данной работе был предложен подход к выбору необходимой специальности для специалиста, занимающегося подготовкой исследуемых объектов и уровня его квалификации.

Ключевые слова: доклинические исследования, исследуемые объекты, фармацевтическая разработка, фармацевтические кадры, квалификационные требования.

Gushchina S.V.
RMC «HOME OF PHARMACY»
Leningrad region

LABOR FUNCTIONS AND QUALIFICATIONS OF SPECIALISTS IN THE PREPARATION OF THE STUDIED OBJECTS IN PRECLINICAL RESEARCH

In preclinical research, there is a problem of lost in translation, one of the reasons may be improper preparation of research objects. In this paper, we proposed an approach to choose the necessary specialty for a specialists engaged in the preparation of the studied objects and their qualification level.

Keywords: *preclinical research, research facilities, pharmaceutical development, pharmaceutical personnel, qualification requirements.*

Введение. Доклинические исследования (ДКИ) — это направление научной деятельности, в рамках которого изучается эффективность и безопасность новых лекарственных препаратов. Несмотря на появление различных in-vitro, in-silico тест-систем для доклинических исследований, полностью отказаться от тестирования на животных пока невозможно. Это ставит перед учеными задачу по подготовке объектов исследования для введения в живую тест-систему. С усложнением форм, которые могут принимать исследуемые объекты работа с ними становится всё более сложной и требует высокой квалификации. Принимая во внимание, что процесс модификации объектов имеет свои особенности, зачастую существенно отличные от технологии подготовки лекарственных средств в клинических исследованиях, возникает вопрос о кадровом обеспечении и требованиях к специалистам, занимающимся доклиническими исследованиями.

Активно обсуждается проблема воспроизводимости и трансляционности исследований на этапе клинических наблюдений. Результаты, полученные на этапе доклинических исследований, не всегда подтверждаются в ходе клинических испытаний [1, 2]. И хотя существует много работ посвященным проблеме видовых, метаболических, биохимических и прочих особенностей человека и лабораторных животных, но одной из возможных причин такой проблемы является изменение лекарственной формы или состава исследуемых объектов в процессе их подготовки к испытаниям. ДКИ новых лекарственных

средств чаще всего проводятся с использованием активных субстанций или первых составов фармацевтической разработки. Однако нередко в последствии данные вещества дорабатываются для получения лекарственного средства в форме удобной для приема человеком. Введение вспомогательных веществ приводит к тому, что промышленные серии лекарственного средства, исследуемые на последних этапах клинических испытаний, отличаются по составу вспомогательных веществ, что может повлиять на их активность, биодоступность и даже токсичность. В результате в клинические испытания последних стадий может поступить неизученный объект. Чтобы избежать подобных ситуаций, рекомендуется проводить ДКИ на промышленных сериях лекарственных средств. Однако для этого требуется специальная подготовка исследуемых объектов, которая позволит адаптировать их к введению в тест-системы. Из этого следует, что чем сложнее исследуемые объекты, тем более квалифицированные специалисты необходимы для работы с ними.

Целью нашего исследования было оценить необходимую квалификацию для подобных специалистов, для чего были определены задачи профессиональной деятельности (ЗПД), для каждой из которых мы определили квалификационные требования для данных специалистов.

Методы. Исследование проводили на основании анализа литературных данных, нормативных требований и методических рекомендаций для проведения доклинических исследований [3–8].

Результаты. В ходе нашей работы был составлен перечень, необходимых задач профессиональной деятельности (ЗПД) специалиста по подготовке исследуемых объектов в зависимости от вида данных объектов (табл. 1).

Таблица 1

Вид объектов	Задачи профессиональной деятельности
Исследуемые объекты, не требующие подготовки	<ul style="list-style-type: none"> • Согласование количества исследуемых объектов и сопроводительной документации • Оценка потребности и оформление заказа, материалов, объектов и реактивов для нужд работы с исследуемыми объектами • Приемка и проведение приемочного контроля поступающих объектов • Хранение объектов в организации • Кодирование исследуемых объектов в соответствии с установленными алгоритмами • Введение исследуемых объектов тест-системам • Возврат или утилизация неиспользованных объектов • Ведение отчетной документации
Объекты, требующие предварительной расфасовки	<ul style="list-style-type: none"> • Вышеперечисленные задачи • Подготовка объектов для введения тест системам путем отмеривания или отвешивания определенной порции объекта
Объекты, требующие предварительного смешивания, но без изменения ЛФ	<ul style="list-style-type: none"> • Вышеперечисленные задачи; • Согласование методик подготовки объектов и контроля качества • Разработка и/или апробация методики подготовки объектов • Разработка и/или апробация методики контроля качества • Подготовка объектов для введения тест системам путем смешивания объектов
Объекты, требующие предварительного изменения формы	<ul style="list-style-type: none"> • Вышеперечисленные задачи; • Подготовка объектов для введения тест системам путем разрушения готовых лекарственных форм (ГЛФ) и создания новых • Контроль качества и стабильности полученных объектов

Специалист, который готовит объекты к ДКИ и выполняющий данные ЗПД, должен обладать знаниями и навыками в области аптечной технологии лекарственных средств, аналитической

химии, биологии и фармакологии. В настоящее время в нормативных документах нет указаний на конкретные квалификационные требования для осуществления ДКИ. Выбор специальности и уровня квалификации остается за руководителем исследовательской организации. Для того чтобы предложить свои рекомендации в этом направлении мы проанализировали основные возможные направления образования на основе государственных образовательных стандартов высшего и среднего профессионального образования по направлениям:

- 18.00. Химические технологии
- 19.00. Промышленная экология и биотехнологии
- 36.00. Ветеринария и зоотехния
- 32.00. Науки о здоровье и профилактическая медицина
- 33.00. Фармация

После сравнительного анализа мы выяснили, что больше всего знаний, необходимых для подготовки исследуемых объектов к ДКИ, можно получить в рамках образовательной программы по направлению «Фармация».

Выбор уровня квалификации специалиста прежде всего зависит от перечня ЗПД, выполняемых специалистом. Предложенный подход к выбору уровней квалификации в соответствии с Приказом Минтруда РФ от 12 апреля 2013 г. № 148н представлен на рис. 1.

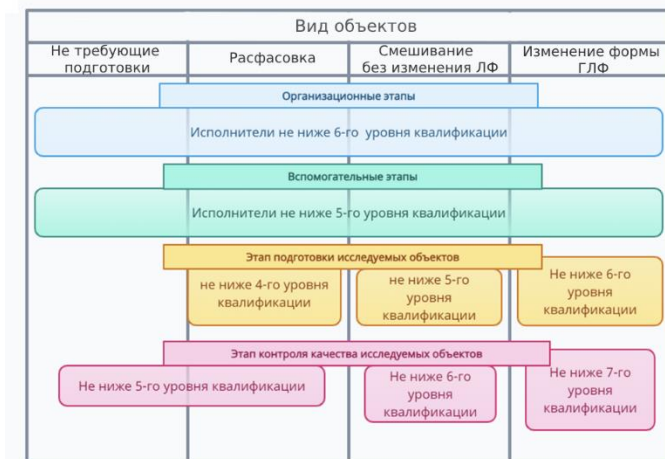


Рис. 1

Заключение. Подводя итог, можно сказать, что подход к подготовке образцов для доклинических исследований (ДКИ) очень важный этап для обеспечения качества научной работы и напрямую может повлиять на успех разработки нового безопасного лекарственного средства. Для подготовки исследуемых объектов к ДКИ требуются квалифицированные кадры с опытом работы с лекарственными препаратами. Выбор специалиста для выполнения данной работы должен основываться прежде всего на особенностях исследуемых объектов и видах работ, которые необходимо осуществлять для подготовки этих объектов к ДКИ.

Список литературы

1. Методология доклинических исследований / М.М. Галагудза, Я.А. Гушин, И.Н. Исакова-Сивак и др. // Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли. М.: Издательский дом «Русский врач», 2021. С. 56-73.
2. Pound P., Ram R. Are researchers moving away from animal models as a result of poor clinical translation in the field of stroke? An analysis of opinion papers // *BMJ Open Science*. 2020. Т. 4. №. 1.
3. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru> (дата обращения: 28.08.2024)
4. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 г.
5. Bernalov A., Michel M.C., Steckler T. Good research practice in non-clinical pharmacology and biomedicine. Springer Nature, 2020. С. 423.
6. Shah S.M., Jain A.S., Kaushik R. et al. Preclinical formulations: insight, strategies, and practical considerations // *Aaps Pharmscitech*. 2014. Т. 15. С. 1307–1323.
7. Neervannan S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2006. Vol. 2. №. 5. С. 715–731.

УДК 615.076.9: 616.72-002.77

Карачевцева Д.М., Крышень К.Л.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Ленинградская область

karachevceva.dm@doclinika.ru, kryshen.kl@doclinika.ru

РЕАКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У САМЦОВ И САМОК КРЫС НА ПРИМЕРЕ АДЪЮВАНТ- ИНДУЦИРОВАННОГО АРТРИТА

Проведенное исследование позволило определить, что патология в ответ на введение адъюванта Фрейнда развивалась интенсивнее у самок крыс, чем у самцов крыс, что проявлялось по таким показателям, как развитие отека конечности, уменьшение механочувствительности и дегенеративные нарушения хрящевой ткани.

Ключевые слова: *воспаление, артрит, межполовые различия, крысы.*

Karachevceva D.M., Kryshen K.L.

RMC «HOME OF PHARMACY»

Leningrad region

karachevceva.dm@doclinika.ru, kryshen.kl@doclinika.ru

INFLAMMATORY REACTIVITY OF MALE AND FEMALE RATS ON THE EXAMPLE OF ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS

The study made it possible to determine that pathology in response to the introduction of Freund's adjuvant developed more intensively in female rats than in male rats, which was manifested by such indicators as the development of limb edema, a decrease in mechanosensitivity and degenerative disorders of cartilage tissue.

Keywords: *inflammation, arthritis, sex differences, rats.*

Введение. Ревматоидный артрит — это хроническое системное заболевание соединительной ткани аутоиммунной природы, при котором поражаются суставы. Ревматоидным артритом страдает приблизительно 1% мирового населения. Заболевание распространено во всем мире, причем частота встречаемости заболевания у женщин в три раза выше, чем у мужчин, что предположительно связано с особенностями функционирования иммунной системы мужчин и женщин и, соответственно, предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. Так

известно, что половые гормоны могут активировать или ингибировать транскрипцию генов, регулирующих иммунные реакции [1].

В настоящее время продолжается поиск средств фармакологической коррекции для терапии ревматоидного артрита. С целью регистрации новых лекарственных препаратов необходимо проведение доклинических исследований фармакологической эффективности на различных экспериментальных моделях. Широко используемой моделью ревматоидного артрита является субплантарное введение полного адьюванта Фрейнда мелким лабораторным животным. После индукции патологии у животных наблюдается отек и покраснение опытной конечности, увеличение механочувствительности и такие гистопатоморфологические изменения сустава, как прогрессирующая деструкция хрящевой ткани суставов, синовиальная гиперплазия, синовит, эрозия костной ткани [2]. По литературным данным при моделировании адьювантного артрита в качестве тест-системы используются как самцы [3], так и самки крыс [4]. Отсутствуют четкие данные о межполовых отличиях, которые могут повлиять на получаемые результаты.

Цель исследования. Установление половых различий в развитии адьювант-индуцированного артрита у крыс.

Материалы и методы. Для исследования были выбраны крысы линии *Wistar* в возрасте 6-8 недель. Проведенная научно-исследовательская работа была рассмотрена и одобрена для проведения биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, согласно Рекомендациям ЕЭК № 33 от 14.11.2023 и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14.

Было сформировано 2 группы (1-я группа — самки и 2-я группа — самцы) по 10 крыс в каждой. Индуктор патологии вводили с помощью шприца объемом 1 мл однократно субплантарно в левую тазовую конечность в объеме 100 мкл/животное. Регистрацию массы тела экспериментальных животных проводили еженедельно. Клиническую оценку

состояния крыс проводили ежедневно. С целью оценки динамики развития патологии определяли степени развития отека с помощью водной плетизмографии до индукции патологии, на 7-й, 13-й и 23-й дни эксперимента, оценивали механочувствительность с помощью нитей фон Фрея до индукции патологии, на 14-й и 23-й дни эксперимента. Эвтаназию проводили на 24-й день эксперимента. В процессе некропсии у животных отбирали тазовые конечности для гистологического исследования.

Результаты. На протяжении эксперимента наблюдался прирост массы тела в группах самцов и самок. У всех животных обнаружен отек левой тазовой конечности, который отмечали при ежедневном клиническом осмотре и с помощью водной плетизмографии. В табл. 1 представлены результаты развития отека левой тазовой конечности в виде разницы между значениями до индукции патологии и на день эксперимента, указанный в первом столбце таблицы. Максимальное развитие отека фиксировали на 7-й день эксперимента, причем у самок статистически значимо на 20% выше, чем у самцов, с постепенным снижением к 23-му дню.

Таблица 1

Степень развития отека левой тазовой конечности у крыс относительно фоновых значений^{А, В}, Δсм³, М±SEM, n=10

День эксперимента	Группа 1	Группа 2
	Самки	Самцы
7	2,1±0,25 ^В	1,7±0,26
13	1,4±0,23	1,5±0,27
23	0,9±0,28	1,0±0,26

Примечания:

1 — ^А Данные подчинялись закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка, $p>0,05$);

2 — ^В Анализ с использованием t-критерия Стьюдента показал статистически значимое отличие от группы самцов ($p>0,05$).

О динамике воздействия полного адьюванта Фрейнда можно судить с помощью оценки механочувствительности экспериментальных животных в соответствии с методом «up-down» [5], где оцениваются пороги отдергивания лапы на воздействие монофиламентов фон Фрея (*Touch Test®*, North Coast Medical, Inc, Гилрой, США). 50% порог отдергивания лапы (тактильную реактивность) рассчитывается по методу, описанному

Dixon [6] в модификации Chaplan с коллегами [5]. В табл. 2 представлены результаты оценки механочувствительности левой тазовой конечности в виде разницы между значениями до индукции патологии и на день эксперимента, указанный в первом столбце таблицы. На 14-й день эксперимента дельта увеличения механочувствительности у самок крыс была на 33% больше, чем у самцов, однако статистическая значимость отсутствовала. На 23-й день эксперимента у самок сохранялась высокая механочувствительность, в то время как у самцов механочувствительность была на уровне фоновых значений.

Таблица 2

Оценка механочувствительности экспериментальных животных относительно фоновых значений^А, Δг, М±SEM, n=10

День эксперимента	Группа 1	Группа 2
	Самки	Самцы
14	4,23±2,006	2,85±2,115
23	1,63±0,787	0,74±0,023

Примечания:

1 — ^А Данные подчинялись закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$).

При гистологическом исследовании суставы оценивали по модифицированной шкале Неген и соавт. (2003) [7] по следующим показателям:

- 1) выраженность общего воспаления сустава (наличие инфильтрата, отёка, выпота);
- 2) степень сужения суставной полости;
- 3) изменения костной ткани (остеолизис);
- 4) изменения синовиальной оболочки (гиперплазия);
- 5) выраженность паннуса;
- 6) степень дегенерации хряща.

При гистологическом исследовании суставов фаланг пальцев, плюсны и заплюсны стопы наблюдали воспалительную инфильтрацию капсулы сустава и гиперплазию синовиального слоя капсулы (синовиальной оболочки). Воспаление наблюдали в интенсивности от слабо выраженной до умеренно выраженной, а гиперплазию синовиального слоя капсулы в степени от слабо выраженной до сильно выраженной. Также наблюдали слабо выраженные признаки дегенерации хряща проявляющиеся в

неровности его поверхности. Формирование слабовыраженных единичных очагов паннуса наблюдали у двух животных групп 1 и 2. Микроскопические признаки сужения суставных полостей суставов, остеолитического присутствия у всех исследованных животных. У ряда животных наблюдали выраженное воспаление мягких тканей стопы: наблюдали смешанный клеточный инфильтрат (макрофаги, нейтрофилы (в том числе дегенеративные), редкие гигантские клетки), отёк, некроз мышечных волокон и пролиферацию соединительной ткани.

В табл. 3 представлены результаты суммы баллов по вышеперечисленным показателям. Проведенный гистологический анализ показал более выраженные микроскопические изменения тканей у самок крыс.

Таблица 3

Результаты балльной оценки морфометрии при гистологическом исследовании, окраска гематоксилином и эозином, n=10, Me(Q1;Q3), балл ^А

Часть стопы	Группа 1	Группа 2
	Самки	Самцы
Фаланги и плюсна	6,00 (3,00;6,25)	4,00 (3,00;5,25)
Заплюсна	5,00 (2,75;6,00)	3,00 (3,50;4,25)

Примечания: 1 — ^А Данные не подчинялись закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$).

Заключение. В рамках проведенного исследования было установлено, что воспалительная реактивность у самок была выше, чем у самцов на модели адьювант индуцированного артрита. Воспалительная реактивность проявлялась в развитии отека конечности, в уменьшении механочувствительности и дегенеративных нарушениях хрящевой ткани. Таким образом, с целью доклинической оценки эффективности новых разрабатываемых лекарственных средств, направленных на лечение ревматоидного артрита, рекомендуется в качестве тест систем использовать самок.

Список литературы

1. Klein S., Flanagan K. Sex differences in immune responses // Nat. Rev. Immunol. 2016. Vol. 16, No. 10. P. 626–638.

2. Комплексная оценка степени развития патологии при моделировании адъювант-индуцированного артрита у крыс / В.А. Кашкин и др. // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 1. С. 90–101.

3. Cook C. D., Nickerson M. D. Nociceptive sensitivity and opioid antinociception and antihyperalgesia in Freund's adjuvant-induced arthritic male and female rats // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2005. Vol. 313, No. 1. P. 449–459.

4. Cai X. et al. The comparative study of Sprague–Dawley and Lewis rats in adjuvant-induced arthritis // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2006. Vol. 373. P. 140–147.

5. Chaplan S. R., Bach F. W., Pogrel J. W., Chung J. M., Yaksh T. L. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw // J. Neurosci Methods. 1994. Vol. 53, No 1. P. 55–63.

6. Dixon W. J. Efficient analysis of experimental observations // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980. Vol. 20. P. 441–462.

7. Hegen M., Sun L., Uozumi N. et al. Cytosolic phospholipase A2alpha-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis // J. Exp. Med. 2003. Vol. 197. P. 1297–1302.

УДК 619: 615.076.9

Кукушкина Е.С., Макарова М.Н., Матичин А.А.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Ленинградская область

kukushkina.es@doclinika.ru; makarova.mn@doclinika.ru;

matichin.aa@doclinika.ru

**ГУМАННАЯ ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА. ОБЪЕМЫ И ПУТИ
ВВЕДЕНИЯ В РАЗНЫЕ СТРУКТУРЫ ГЛАЗА
У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

В настоящей работе представлен обзор литературных данных по объемам и способам введения офтальмологических препаратов лабораторным животным, позволяющий достичь целей доклинического исследования, без причинения боли и стресса животным.

Ключевые слова: *объемы и пути введения; структуры глаза; благополучие лабораторных животных.*

*Kukushkina E.S., Makarova M.N., Matichin A.A.
RMC «HOME OF PHARMACY»
Leningrad region*

THE HUMANE TECHNIQUE OF EXPERIMENT. VOLUMES AND ROUTES OF ADMINISTRATION INTO DIFFERENT STRUCTURES OF THE EYE IN LABORATORY ANIMALS

This paper presents a review of the literature on the volumes and routes of administration of ophthalmic drugs to laboratory animals, which allows the goals of preclinical research to be achieved without causing pain and stress to the animals.

Keywords: *volumes and routes of administration; structures of the eye; welfare of laboratory animals.*

Введение. Важным этапом успешной разработки лекарственных средств являются доклинические исследования, включающие оценку их токсических свойств при многократном введении экспериментальным животным. Эти исследования должны быть проведены с использованием того же пути введения, который планируется использовать в клинической практике для человека [1]. Объемы введения объектов исследования не должны причинять боли, дистресса и страдания животным. При разработке доклинической программы для офтальмологического препарата рациональный выбор объемов введения лекарственных средств позволяет достичь желаемого эффекта и целей исследования, без причинения ненужных страданий животным [2, 3].

Цель обзора. Систематизация и обобщение информации в отношении структурных особенностей глаза у животных, используемых в доклинических исследованиях, методов и объемов введения лекарственных средств в различные структуры глаз лабораторных животных.

Материалы и методы. Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed и Google Scholar. В обзор включали публикации, доступные для поиска на 26 июня 2024 года. В приоритете были статьи, вышедшие за последние 5 лет. Наиболее часто применяемые ключевые слова, используемые для поиска публикаций и информации, перечислены в начале обзора.

В офтальмологии существуют различные способы введения лекарственных препаратов. В доклинических исследованиях многие из методов доставки фармакологических веществ имеют

некоторые ограничения и могут требовать дозирующее оборудование, а также местную и общую анестезию [4]. Необходимость таких манипуляций и определение объемов введения лекарственных средств следует учитывать с целью снижения стресса у животного и усовершенствования процедуры [5].

Таблица 1

Литературные данные по объемам введения разным лабораторным животным при нанесении на конъюнктиву глаза

Вид животного	Объем введения/глаз
Мыши	≤5 мкл
Крысы	≤30 мкл
Кролики	≤100 мкл
Собаки породы бигль	30 мкл
Нечеловекообразные приматы	≤30 мкл

Таблица 2

Литературные данные по объемам введения разным лабораторным животным при субконъюнктивальном введении

Вид животного	Инструмент введения	Объем введения /глаз
Мыши	Шприц с иглой калибром 33G	≤20 мкл
Крысы	Шприц с иглой калибром не менее 27G	50 мкл
Кролики	Шприц с иглой калибром 31G	50 мкл
	Шприц с иглой калибром 26G	100 мкл
	Шприц с иглой калибром 29G	100 мкл
Нечеловекообразные приматы	Шприц с иглой калибром 27G	100 мкл
	Шприц с иглой калибром 30G	100 мкл
		50 мкл

Таблица 3

Литературные данные по объемам введения разным лабораторным животным при внутрикамерном введении

Вид животного	Инструмент введения	Объем введения/ глаз
Мыши	Шприц Гамильтона с иглой калибром 33G	2 мкл
	Шприц Гамильтона с иглой калибром 31G	3 мкл
Крысы	Шприц с иглой калибром 30G	10 мкл
	Шприц с иглой калибром 31G	7 мкл
Кролики	Шприц с иглой калибром 30G	100 мкл
	Шприц с иглой калибром 27G	50 мкл
	Шприц с иглой калибром 29G	100 мкл
Кошки	Шприц с иглой калибром 27G	300 мкл
Собаки породы бигль	Шприц с иглой калибром 30G	300 мкл
Нечеловекообразные приматы	Шприц с иглой калибром 30G	≤30 мкл

Таблица 4

Литературные данные по объемам введения разным лабораторным животным при интравитреальном введении

Вид животного	Инструмент введения	Объем введения/глаз
Мыши	Шприц Гамильтона с иглой калибром 30G	1 мкл
	Шприц с иглой калибром 33G	2 мкл
Крысы	Шприц Гамильтона с иглой калибром 27G	10 мкл
	Шприц с иглой калибром 30G	3 мкл
	Шприц Гамильтона с иглой калибром 32G	3 мкл

	Шприц с иглой калибром 30G	10 мкл
Кролики	Шприц с иглой калибром 30G	100 мкл
		100 мкл
		50 мкл
Кошки	Шприц с иглой калибром 25G	100 мкл
Собаки	Шприц с иглой калибром 27G	200 мкл
Свиньи	Шприц с иглой калибром 30G	100 мкл
	Шприц с иглой калибром 27G	50 мкл
Нечеловеко-образные приматы	Шприц с иглой калибром 28G	50 мкл
	Шприц с иглой калибром 27G	50 мкл
	Шприц с иглой калибром 30G	50 мкл

Заключение. Проведенный анализ российской и зарубежной литературы по исследованиям офтальмологических препаратов на лабораторных животных позволил определить оптимальные объемы введения в разные структуры глаза у лабораторных животных, а также систематизировать эти данные с учетом пути введения, анатомических и физиологических особенностей строения глаза разных видов животных, способов снижения у них болезненных ощущений.

Представленные объемы и способы введения в различные структуры глаза остаются востребованными не только в ходе проведения доклинических исследований лекарственных средств, но и при осуществлении диагностических и лечебных процедур в ветеринарной практике.

Список литературы

1. Attar M., Brassard J.A., Kim A.S. et al. Safety Evaluation of Ocular Drugs // *A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development*. 2013. P. 567–617. doi: 10.1016/b978-0-12-387815-1.00024-1.
2. Vézina M. Comparative Ocular Anatomy in Commonly Used Laboratory Animals // *Molecular and Integrative Toxicology*. 2012. P. 1–21. doi: 10.1007/978-1-62703-164-6_1.
3. Прудникова Е.В., Бокарев А.В., Минина А.О. и др. Офтальмоскопия как метод оценки фармакологической безопасности препаратов // *Лабораторные животные для научных*

исследований. 2023. Т. 4. С. 35–42. doi: 10.57034/2618723X-2023-04-03.

4. Gorantla S., Rapalli V.K., Waghule T. et al. Nanocarriers for ocular drug delivery: current status and translational opportunity // RSC advances. 2020. Vol. 10. No. 46. P. 27835-27855. doi:10.1039/d0ra04971a.

5. Kurata M., Atsumi I., Yamagiwa Y. et al. Ocular instillation toxicity study: current status and points to consider on study design and evaluation // Fundamental Toxicological Sciences. 2016. Vol. 3. No. 5. P. 217–232. doi: 10.2131/fts.3.217.

УДК 615.033+57.084.1

Лебедева Е.Я., Косман В.М., Карлина М.В.,
АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
Санкт-Петербург

lebedeva.ey@doclinika.ru; kosman.vm@doclinika.ru

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ DRIED
BLOOD SPOT ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИЗАЙНА
ИССЛЕДОВАНИЙ ТОКСИКОКИНЕТИКИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРЫЗУНОВ**

В статье рассмотрена возможность совершенствования дизайна исследования токсикокинетики с использованием грызунов для минимизации числа задействованных животных за счет применения современной технологии отбора и анализа — высушенной крови (dried blood spot, DBS). Выделены достоинства и недостатки метода DBS, возможности применения и дальнейшего внедрения в анализ токсикокинетики/фармакокинетики.

Ключевые слова: *дизайн исследования, токсикокинетика, фармакокинетика, «животное-точка», грызуны, ВЭЖХ.*

Lebedeva E.Y., Kosman V.M., Karlina M.V.

AO NPO «PHARMACY HOUSE»

St. Petersburg

PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF DRIED BLOOD SPOT TECHNOLOGY TO IMPROVE THE DESIGN OF TOXICOKINETIC STUDIES USING RODENTS

The article considers the possibility of improving the design of toxicokinetics studies using rodents to minimize the number of animals involved through the use of modern technology of selection and analysis — dried blood spot (DBS). The advantages and disadvantages of the DBS method, possibilities of application and further implementation in the analysis of toxicokinetics/pharmacokinetics are highlighted.

Keywords: *research design, toxicokinetics, pharmacokinetics, «animal point», rodents.*

Оценка токсикокинетики (ТК) при разработке лекарственных препаратов (ЛП) предполагает получение фармакокинетических данных в качестве интегрированного компонента доклинических исследований токсичности, либо в отдельных исследованиях по определению системной концентрации [1, 2]. Исследования ТК сопровождают изучение безопасности, предусматривают получение нескольких фармакокинетических (ФК) кривых (не менее 2–3) в течение многократного (длительного) применения изучаемого ЛС как в терапевтической дозе (ТД), так и превышающих ТД дозах, и направлены на соотнесение получаемых концентраций в плазме и наблюдаемых побочных эффектов (в случае их выявления).

Дизайн любого исследования включает в себя выбор условий, при которых будет проведен эксперимент. В исследовании токсикокинетики, как и в других близких видах исследований (например, фармакокинетики), разработка дизайна включает: обоснование и выбор тест-системы (биологического вида лабораторных животных) и их количества, исследуемых препаратов и их доз, пути введения и режима дозирования, вида (чаще всего кровь) и объема биоматериала, который будет отобран для оценки содержания действующего вещества исследуемых препаратов (аналита) с учетом потребностей доступной биоаналитической методики, а также схемы отбора биоматериала

(выбор временных точек). При оптимальном дизайне выбранные переменные обеспечивают получение репрезентативных данных, а эффективный дизайн исследования учитывает этические нормы и приводит к снижению затрат [2].

Грызуны являются распространённой моделью для различного рода доклинических исследований (ДКИ), применяемой по меньшей мере с середины XX века [3], поскольку их разведение и содержание является сравнительно недорогим, возможны быстрое воспроизведение и восполнение популяции, генетические модификации, а также в связи с тем, что геном крысы имеет более 90% сходства с геномом человека. Знания по общей биологии вида, технологии содержания и генетической модификации, инфраструктура (реагенты, инструменты, виварии) биомедицинских лабораторий оказались «мышеориентированы». Учитывая вышесказанное, в исследованиях токсичности и ТК в качестве тест-системы зачастую используют грызунов. Однако, размеры животных (мыши, крысы) не позволяют прижизненно отобрать кровь в объеме достаточном для дальнейшего анализа на нескольких временных точках. Для исследований токсикокинетики на грызунах традиционно используют дизайн «животное-точка» [2–6], для чего в рамках исследования токсичности формируют сателлитные группы, что значительно увеличивает количество животных в эксперименте. При таком подходе данные от нескольких животных объединяют для характеристики фармакокинетического (ФК) профиля исследуемого объекта. Недостатками такого дизайна исследования ТК является получение биоматериала от животных, не участвующих непосредственно в исследовании токсичности (т.е. необходимость сопоставлять концентрационные данные и токсические эффекты от разных животных), возможная вариабельность ФК параметров в следствие вариабельности концентрационных данных от животного к животному, а также необходимость использования и эвтаназирования сравнительно большого числа животных (не менее 50 животных для получения одной ФК кривой).

Целью данного обзора стало рассмотрение перспективы применения технологии точечного взятия образцов цельной высушенной крови (dried blood spot, DBS) для совершенствования дизайна исследования токсикокинетики с использованием

грызунов, направленного на минимизацию числа задействованных животных.

Технология DBS получила развитие в последнее десятилетие, для ее реализации не требуется анестезия, а для дальнейшего анализа необходимы малые объемы биоматериала (около 15–20 мкл). Технология DBS предусматривает дальнейшую процедуру экстракции аналита и подготовки пробы, направленную на ее анализ общепринятыми методами (чаще всего, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим (МС детектором).

С применением технологии сухих пятен (с ручным отбором проб и нанесением их на карточки) проведено несколько исследований токсикокинетики/фармакокинетики на грызунах [7–9]. Концентрации целевых аналитов в крови, полученные при применении технологии DBS, соответствовали концентрациям, полученным при отборе проб животное-точка. Отношение AUC в цельной крови к AUC в плазме крови хорошо коррелировало с соотношением распределения изученных авторами соединений между цельной кровью и плазмой *in vitro*. Системный клиренс и объем распределения в стационарном состоянии, рассчитанные по AUC для цельной крови или плазмы крови, были пропорциональны соответствующим AUC. Полученные результаты показали, что метод DBS позволит сократить количество животных, улучшить качество фармакокинетических данных и оценить вариабельность ФК у разных животных.

Технологии DBS могут быть автоматизированы. Примерами автоматизированного оборудования являются автосамплеры DBS-MS 500 (Camag, Швейцария), Autosampler™ (Spark, Германия), предназначенные для анализа DBS карт [10]. В исследованиях с применением автоматизированной технологии DBS отобранные пробы подвергали последующему анализу высокочувствительным методом ВЭЖХ-МС [11–13]. Было определено, что общее извлечение анализируемого вещества из засохших пятен крови составляет около 90%. Фармакокинетические параметры, рассчитанные с использованием данных о концентрации в цельной крови или DBS, были сопоставимы с результатами исследования животное-точка и были получены с использованием только 3 мышей, тогда как для получения того же результата при отборе

проб животное-точка потребовалось бы до 27 мышей. Эти результаты показали, что автоматизированная система отбора проб крови технология DBS перспективна для получения полных фармакокинетических профилей у отдельных мышей и сокращения использования животных.

Этапы анализа ТК/ФК параметров с применением технологии DBS представлены на рис. 2.

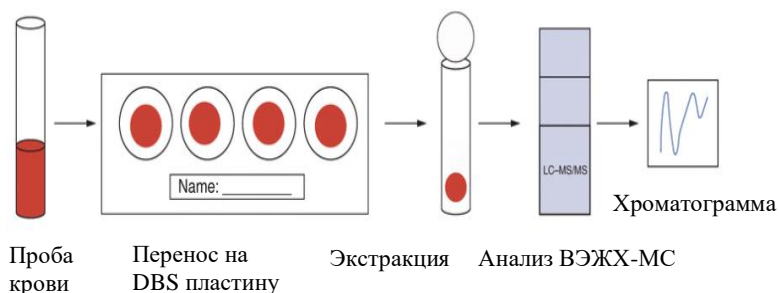


Рис. 2. Основные этапы анализа биоматериала с применением технологии DBS

Сбор образцов DBS от грызунов осуществляют с использованием хвостовых вен, однако в отличие от обычной процедуры взятия крови сокращено время согревания хвоста для расширения вены с 15–20 минут до 2–3 минут, колотая рана ткани хвостовой вены намного меньше, что делает процедуру менее травматичной и менее стрессовой для животных.

Таким образом, полные токсикокинетические профили могут быть получены для каждой крысы, что дает предпосылки для получения данных более высокого качества и их сопоставления с результатами оценки токсичности, наблюдаемыми прижизненно у тех же животных. Следующий этап — нанесение биоматериала (крови), отобранного ручным или автоматизированным способом в объеме 5–50 мкл (в зависимости от разработанной методики), на DBS-карту с помощью капилляра.

Затем — сушка образца при комнатной температуре не менее 2 часов в зип-пакетах с осушителями (MD-жидкий осушитель для кондиционирования воздуха). Было продемонстрировано, что

быстрая сушка и хранение в условиях низкой влажности улучшает стабильность образцов DBS [13]. Продолжительность сушки на воздухе зависит от местных условий окружающей среды, таких как кондиционирование воздуха, температура и влажность в помещении. Сушка DBS обычно занимает от 2 до 4 часов.

Далее — экстракция аналитов с DBS-карты подходящим растворителем — чаще всего используют ацетонитрил, метанол. Карточку предварительно обрезают, вырезая пятно с биопробой и помещают в растворитель; после экстракции при необходимости отфильтровывают или центрифугируют.

Финальная стадия — анализ методом ВЭЖХ-МС в предварительно подобранных условиях анализа, оптимальных для конкретного аналита, с дальнейшей регистрацией и обработкой хроматограмм с помощью специализированного программного обеспечения для идентификации и количественного анализа аналитов. Разработанные к настоящему времени методики количественного определения аналитов в образцах пятен засохшей крови (DBS) методом ВЭЖХ-МС достаточно немногочисленны (табл. 1) [9–10, 15–17]. Дополнительной сложностью является то, что контрольные значения содержания целевых аналитов могут быть доступны только для образцов плазмы или сыворотки (а не цельной крови) и может потребоваться сравнительное исследование DBS цельной крови и образцов сыворотки или плазмы.

Европейским форумом биоанализа (EBF) разработан документ по валидации анализа DBS [14], включающий рекомендации по выбору карты сбора, стабильности образца, влияния физических параметров крови, матричного эффекта, экстракционного восстановления, внутреннего контроля качества (IQC) и подготовки калибраторов.

В последнее десятилетие отбор проб пятен засохшей крови (DBS) все чаще используют в клинической практике для микроотбора у новорожденных, детей, пожилых людей, в иных ситуациях, когда невозможен отбор больших объемов крови. Внедрение роботизированных систем обработки DBS-карточек в сочетании с ВЭЖХ-МС позволило полностью автоматизировать аналитический процесс, что минимизировало взаимодействие с тест-системой и биологическим материалом и значительно

сократило расход материалов (например, растворителей для экстракции и обработки проб).

Таким образом, технология DBS в сочетании с ВЭЖХ-МС обладает рядом преимуществ, включая удобство сбора образцов, минимальное воздействие на животное, сокращение числа используемых животных, получение всей ФК-кривой от одного грызуна, однако его практическое применение в ДКИ ограничено в связи с высокой стоимостью реализации с точки зрения приборного обеспечения (закупка специализированного оборудования для сбора образцов DBS и проведения ВЭЖХ-МС-анализа, приобретение расходных материалов), значительно превышающую стоимость традиционной модели исследования («животное-точка»).

Таблица 1

Условия ВЭЖХ-анализа образцов крови грызунов, полученных с применением технологии DBS

Аналит, внутренний стандарт [лит. источник]	Колонка	Подвижная фаза	НПКО	Объем проб, мкл
Лурасидон, нет данных [9]	C18, Phenomenex, 150×4,6 мм, 3,0 мкм	Метанол, ацетонитрил и вода (7:1:2 по объему) с 0,1% гептафтормасляной кислотой	–	20
Карбфилзомид хлорпроамид [15]	Phenomenex Luna C (50×2,0 мм id, 3 мкм)	0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле — 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (1:1 по объему), скорость потока 0,3 мл/мин	2 нг/мл	40
<i>транс-ε</i> -виниферин, хлорпроамид [16]	Eclipse Plus C ₁₈ (100×4,6 мм, 1,8 мкм)	0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (6:4 по объему) скорость потока 0,5 мл/мин.	5 нг/мл	10
Каспофунгин, рокситромицин [17]	Hypersil GOLD aQ	0,1% раствор муравьиной кислоты и	0,2 мкг/мл	20

		метанол в градиентном режиме		
Закодирован, нет данных [10]	Phenomenex Luna C ₁₈ (50×2 мм, частицы 5 мкм),	10–90% ацетонитрила и 20 мМ раствор ацетата аммония в 5% метаноле в течение 2 мин), скорость потока 1,5 мл/мин	Нет данных	10

Вероятно, закупка и эксплуатация приборных комплексов для реализации этой технологии пока представляется доступной/рациональной только в крупных клинических центрах.

Список литературы

1. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal design of pharmacokinetic studies // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010. 106(3):250-5. С.1-8.
2. Leblanc A.F., Huang K.M., Uddin M.E. et al. Murine pharmacokinetic studies // *Bio-protocol.* 2018. Т. 8. №. 20. С. 125-135.
3. Joyce A.P., Wang M., Lawrence-Henderson R. et al. One mouse, one pharmacokinetic profile: quantitative whole blood serial sampling for biotherapeutics // *Pharm Res.* 2014. Vol. 31. N. 7. P. 1823–1833.
4. Liu L., Cao B., Aa J. Prediction of the pharmacokinetic parameters of triptolide in rats based on endogenous molecules in pre-dose baseline serum // *Plos One.* 2012. Vol. 7. N. 8. P. E43389. doi: 10.1371/journal.pone.0043389.
5. Батенева А.В., Симакова О.В., Гамалей С.Г. и др. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого фактора некроза опухоли альфа в составе средства доставки // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019. № 3.
6. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием // *Биомедицина.* 2022. № 3.
7. Patel N.J., Wickremsinhe E., Hui Y.H. et al. Evaluation and optimization of blood micro-sampling methods: serial sampling in a crossover design from an individual mouse // *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* 2016. Т. 19. №. 4. С. 496-510.
8. Burnett J.E.C. Dried blood spot sampling: practical considerations and recommendation for use with preclinical studies // *Bioanalysis.* 2011. Т. 3. №. 10. С. 1099-1107.

9. Rajadhyaksha M., Londhe V. Development, validation and application of a liquid chromatography — tandem mass spectrometry method for quantifying lurasidone in dried blood spot samples // *Bioanalysis*. 2023. T. 15. №. 24. C. 1503-1517.
10. Luginbühl M., Gaugler S. The application of fully automated dried blood spot analysis for liquid chromatography-tandem mass spectrometry using the CAMAG DBS-MS 500 autosampler // *Clinical Biochemistry*. 2020. T. 82. C.33-39.
11. Wong P., Pham R., Whitely C. et al. Application of automated serial blood sampling and dried blood spot technique with liquid chromatography–tandem mass spectrometry for pharmacokinetic studies in mice // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2011. T. 56. №. 3. C. 604-608.
12. Bateman K.P., Bateman K.P., Castonguay G. et al. Reduction of animal usage by serial bleeding of mice for pharmacokinetic studies: application of robotic sample preparation and fast liquid chromatography–mass spectrometry // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 2021. T. 754. №. 1. C. 245-251.
13. Zakaria R., Allen K.J., Koplín J.J., Roche P., Greaves R.F. Advantages and Challenges of Dried Blood Spot Analysis by Mass Spectrometry Across the Total Testing Process. 2016. T. 27(4). C. 288-317.
14. Timmerman P., White S., Globig S. et al. EBF recommendation on the validation of bioanalytical methods for dried blood spots // *Bioanalysis*. 2011. T. 3(14). P. 1567-1575. C.10-25.
15. Min J.S., Kim J., Kim J.H. et al. Quantitative determination of carfilzomib in mouse plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2017. T. 146. C.341-346.
16. Kim J., Min J.S., Kim D. et al. A simple and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for trans- ϵ -viniferin quantification in mouse plasma and its application to a pharmacokinetic study in mice // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017. T. 134. C.116-121.
17. Cheng X., Liu K., Liu Y., Wang M., Ma Y. Development and validation of a liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for determination of caspofungin in dried blood spots // *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2018. T. 32. №. 13. C. 1068-1074.

Салимов С.М., Уразова З.У.

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

Термез, Узбекистан

saidaminbeksalimov10@gmail.com; nurova.zamira73@gmail.com

**ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ИЗ
КАЛИФОРНИЙСКОГО КРАСНОГО ЧЕРВЯ НА ДЕРМУ
(КОЖНЫЙ ПОКРОВ) ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО
АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА «АЗАМЗАР» ПРИ
ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

Изначально мы рассматривали аллергический контактный дерматит (АКД) как реакцию гиперчувствительности замедленного действия на определенные химические вещества. При контакте с АКД на коже может появиться покраснение, сопровождающееся образованием небольших волдырей, шелушащихся язвочек и выделением прозрачных капель жидкости

Ключевые слова: АКД, калифорнийский красный червь, АЗАМЗАР, беспородные крысы, мази акридерм и гидрокортизон.

Salimov S.M., Urazova Z.U.

Termez branch of Tashkent Medical Academy

The city of Termez, Uzbekistan

**TO STUDY THE DEGREE OF INFLUENCE OF THE EXTRACT
FROM THE CALIFORNIA RED WORM ON THE DERMIS (SKIN)
OF THE IMMUNOBIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE
«AZAMZAR» IN THE PREVENTION OF HUMAN DISEASES**

Initially, we considered allergic contact dermatitis (ACD) as a delayed-action hypersensitivity reaction to certain chemicals. Upon contact with ACD, redness may appear on the skin, accompanied by the formation of small blisters, peeling ulcers and the release of transparent liquid droplets

Keywords: ACT, California red worm, AZAMZAR, mongrel rats, acriderm ointments and hydrocortisone.

Актуальность. Изначально мы рассматривали аллергический контактный дерматит (АКД) как реакцию гиперчувствительности замедленного действия на определенные химические вещества. При контакте с АКД на коже может появиться покраснение, сопровождающееся образованием небольших волдырей, шелушащихся язвочек и выделением прозрачных капель жидкости.

В настоящее время при поражениях кожи применяются комплексные методы лечения, такие как мази, гели и кремы, предназначенные для наружного применения. Тем не менее следует отметить, что возможны побочные эффекты.

Цель исследования. Получение экстракта из калифорнийского дождевого червя является главной задачей нашего исследования, которое оказывает выраженное иммуностимулирующее действие на организм млекопитающих и птиц, как в норме, так и при различных патологических состояниях. Это явление приводит к усилению выработки антител, клеточности центральных и периферических иммунных тканей и пролиферации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы исследования. Иммунологические, физиологические, токсикологические, гематологические и статистические методы анализа.

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах самцах 2-3 месячного возраста, массой тела 150-180 г. АКД вызывали сенсibilизированным 5%-м раствором 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) по методике П. М.Залкан. Раны наносились под эфирным наркозом в стерильных условиях. На депилированную межлопаточную область спины размером 3 × 3 см наносили двукратно ДНХБ.

Препараты сравнения были взяты:

1. Мазь Акридерм — используется при аллергических заболеваниях дермы (в том числе острый, подострый и хронический контактный дерматит, профессиональный дерматит, солнечный дерматит, нейродерматит, кожный зуд, дисгидротический дерматит); острые и хронические формы неаллергических дерматитов; псориаз и других заболеваний дермы.

2. Мазь Гидрокортизон — используется при воспалительных и аллергических заболеваниях дермы немикробной этиологии (в том числе сопровождающиеся зудом).

Исследование проводили утром, время на 4, 6, 10- суток после начала эксперимента. Животных разделили на следующие группы, в каждой группе n=6:

- 1) группа интактные здоровые крысы;
- 2) группа крысы с экспериментальным АКД;

3) группа животные с экспериментальным АКД + с 3 суток после начала сенсбилизации наносили мазь Azamzar;

4) группа животные с экспериментальным АКД + с 3 суток после начала сенсбилизации наносили препарат сравнения мазью Акридерм;

5) группа животные с экспериментальным АКД + с 3 суток после начала сенсбилизации наносили препарат сравнения Гидрокортизон.

Эксперимент показал, что дерматит, вызванный 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ), сопутствовал изменению кожного покрова. Как было обнаружено после второй аппликации была сильно гиперемирована, местами была температура, выявлен зуд, отечна, крысы были возбуждены.

В период лечения мазью Акридерм на 6-й день эксперимента кожный покров животных начал восстанавливаться. При этом уменьшалась отечность ткани, нормализовалась местная температура кожи. А образовавшаяся корочка отторгалась и восстанавливался новый кожный покров бледно-розового цвета.

При использовании препарата сравнения Гидрокортизон зуд прекращался на 5-е сутки эксперимента, гиперемия исчезла на 7-е сутки, восстановление кожного покрова наблюдалось на 8-е сутки.

В процессе лечения кремом Azamzar восстановление кожного покрова у экспериментальных животных наблюдалось на 4-е сутки.

Восстановление кожного покрова у нелеченых животных наблюдалось на 11-е сутки эксперимента.

Следовательно, крем Azamzar при лечении АКД способствует восстановлению в заживление кожного покрова, при этом уменьшился зуд и гиперемия кожи, образовавшаяся корочка отторгалась. Период выздоровления экспериментальных животных составил 4–5 суток по сравнению с группой нелеченых животных. Мази, используемые в эксперименте, — Акридерм и Гидрокортизон — уступили по действию крему Azamzar, и исследуемая мазь Azamzar не обладает побочными эффектами.

Результаты исследования. Как хорошо известно, разработка ранозаживляющих средств обладает широким спектром фармакологических эффектов и фармакотерапевтического воздействия на различные стадии процесса заживления ран. В этом

исследовании мы оценили эффективность крема Azamzar для лечения кожных и мышечных ран.

Кожно-мышечную рану воспроизводили под гексеналовым наркозом (70 мг/кг) путем иссечения в области спины животных кожно-фасциального лоскута площадью 300 мм² на предварительно выстриженных участках.

Крема Azamzar начинали наносить сразу после образования раны и затем ежедневно на протяжении 24 суток. В данной серии препарата сравнения использовали мазь Левомеколь по аналогичной схеме. Мазь — Левомеколь — это мазь, обладающая антимикробным и противовоспалительным действием. Она эффективно борется с различными инфекционными заболеваниями, такими как гнойники, фурункулы, ожоги, раны и другие повреждения кожи [89].

Динамику скорости сокращения и заживления раневого дефекта определяли по методу Л.Н. Поповой (1942). На рану ежедневно накладывалась стерильная пластинка целлофана, и на нее наносились контуры раны, затем рисунок переносился на миллиметровую бумагу, и подсчитывалась площадь ран.

Контролем служили животные с естественным заживлением ран.

Каждые 3 дня определяли общее состояние, температуру тела, площадь раны и воспалительного отека, местную температуру и болезненность.

Как видно крема Azamzar оказывает ранозаживляющее действие, у крыс опытных групп по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы, при этом происходит достоверное уменьшение площади раневой поверхности.

Установлено, наиболее выраженный эффект на динамику кожно- мышечных ран у крыс был при использовании крема Azamzar.

На 24-е сутки опыта на фоне применения крема Azamzar наблюдалось полное закрытие раневого дефекта кожи, тогда как у животных контрольной группы, а также при использовании мазь — Левомеколь оставались незажившие раневые поверхности.

Таким образом, при проведении эксперимента было установлено, что крем Azamzar обладает выраженной

ранозаживляющей активностью, ускоряя заживления кожно-мышечного дефекта на более ранних сроках патологического процесса.

Выводы. Экстракт, полученный из калифорнийского дождевого червя, оказывает выраженное иммуностимулирующее действие на организм млекопитающих и птиц, как в норме, так и при различных патологических состояниях. Это явление приводит к усилению выработки антител, клеточности центральных и периферических иммунных тканей и пролиферации гемопоэтических стволовых клеток.

Исследуемый экстракт по выраженности иммуностимулирующего действия не уступал известным иммуномодулирующим средствам: Т-активину и иммуналу, либо даже превосходили их по активности.

Наиболее четкий иммуностимулирующий эффект экстракта, выделенного из калифорнийского червя, отмечается при введении в начале и разгаре продуктивной фазы (в момент наибольшей белоксинтезирующей активности плазматических клеток). Такое действие может быть за счет повышения числа антителообразующих клеток и увеличения образования антител в ответ на антигенную стимуляцию. Также экстракт, выделенный из калифорнийского червя, в качестве значимого иммуотропного средства способен отменять феномен конкуренции антигенов при последовательной иммунизации животных эритроцитами лошади и эритроцитами барана.

Стрессовое воздействию на организм животных (иммобилизация, плавание) под действием экстракта, выделенного из калифорнийского червя, отмечается восстановление сниженных показателей иммунитета, и имеет место повышения его адаптационных возможностей.

Введение экстракта, выделенный из калифорнийского червя животным с вторичным иммунодефицитом, формирующиеся на фоне СС14-гепатита имеет тенденцию к восстановлению иммунного статуса организма.

Экстракт, выделенный из калифорнийского червя, эффективно восстанавливает подавленные при облучении животных функциональные показатели и количественные характеристики, определяющие иммунный статус животных. Увеличивая их

выживаемость и продолжительность жизни после тотального облучения, ускоряют восстановление центральных и периферических органов иммунной системы.

Экстракт, выделенный из калифорнийского червя при токсической анемии, вызванной фенилгидразином, способен снижению иммунологической реактивности организма, при этом заметно уменьшается выраженность изменений иммунологических функций, стимулируют гемопоэз.

Экстракт и крем Azamzar, выделенный из калифорнийского червя, представляют значительный интерес в качестве перспективных, чрезвычайно эффективных иммуномодулирующих средств. Не проявляющие токсических эффектов.

Крем Azamzar выделенный из калифорнийского червя обладает выраженной ранозаживляющей активностью.

Список литературы

1. Belamurov N.K. Полезные калифорнийские черви. М., 2020.
2. Виноградский Ч.Н. Почвоведение и биогумос. М., 2018.
3. Кауричев В.В. Почвоведение. М., 1998.
4. Nurova Z., Musurmonova, A., Noxidirova, Z., Xo'janazarova, S., & Normatova, S. Odam kasalliklariga qarshi zardob ishlab chiqarishning immunologik ko'rsatkichlari // Eurasian Journal of Academic Research. 2023. 3 (1 Part 3). P. 93–95.
5. Nurova Z., Hamidbayeva, M., Urazova, Z., Tog'ayeva, G., & Rashidov, A. Virusalogic indications of serum from the california red worm // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. 2022. Vol. 2 (12). P. 287–289.

УДК 577.15: 577.123

Спасенкова О.М., Болотова В.Ц., Кириллова Н.В.

*Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет*

Санкт-Петербург

biochemistry.dept@pharminnotech.com

**ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И L-ОРНИТИНА НА
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Воспроизведена модель неалкогольной жировой болезни печени у мышей. Исследован уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, а также содержание гликогена в печени в норме и при экспериментальной патологии печени. Изучено влияние эмпаглифлозина и L-орнитина на эти показатели в группе животных с неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, эмпаглифлозин, L-орнитин, холестерин, триглицериды, гликоген.*

Spasenkova O.M., Bolotova V.T., Kirillova N.V.

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University

St. Petersburg

**THE EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN AND L-ORNITHINE ON
SOME INDICES OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM
IN EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

A model of non-alcoholic fatty liver disease in mice was reproduced. The level of cholesterol and triglycerides in the blood serum, the glycogen content in the liver in the norm and in experimental liver pathology were studied. The effect of empagliflozin and L-ornithine on these indices was studied in a group of animals with non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, empagliflozin, L-ornithine, cholesterol, triglycerides, glycogen.*

Причины развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) разнообразны и включают в себя как генетическую предрасположенность, так и факторы приобретенного характера. Факторы, способствующие прогрессированию НАЖБП можно разделить на первичные и вторичные. К первичным относится

малоподвижный образ жизни, метаболический синдром, СД 2 типа, висцеральное ожирение и дислипидемия. Среди вторичных факторов выделяют применение гепатотоксичных лекарственных препаратов, нарушение питания и процессов пищеварения и всасывания, заболевания обмена веществ (болезнь Вильсона–Коновалова, подагра), гипотиреоз, беременность, кислородная недостаточность, синдром избыточного бактериального роста, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и т. д [1].

Целью исследования было изучение влияния эмпаглифлозина и орнитина на динамику биохимических показателей липидного и углеводного обмена при НАЖБП у лабораторных животных.

Работа проведена на 100 инбредных мышах-самцах линии C57Bl/6, массой тела 20–25 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Методом рандомизации животных разделили на 4 группы (по 25 мышей в каждой): 1-я группа — интактные животные, 2-я группа — экспериментальная, на которой была поставлена модель НАЖБП, 3-я — модель НАЖБП + эмпаглифлозин (Джардинс®, испытуемый препарат), 4-я — модель НАЖБП + L-орнитин (Гепа-Мерц®, препарат сравнения). Исследуемый препарат и препарат сравнения вводили в течение всего эксперимента 1 раз в день в следующих дозировках: эмпаглифлозин 2мг/кг, L-орнитин 1,5 г/кг, что соответствует пересчету суточной дозы с человека на мышь. Исследование проведено в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными и согласовано биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбГУ МЗ РФ.

Моделирование НАЖБП проводили путем использования высокожировой западной диеты и инъекционного введения тетрахлорметана (CCl₄) [2]. Интактные животные получали стандартный корм и питьевую воду без добавок. Длительность экспериментального исследования составила 20 недель. Для анализа общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови были использованы экспресс-методы с применением наборов «Абрис+». Исследование концентрации гликогена в тканях печени проводили по методу Давченко Е.О. и Чиркина А.А. [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили в электронном виде с помощью пакета анализа данных для

процессора таблиц Microsoft Excel (модуль «Однофакторный дисперсионный анализ»).

Результаты исследования показателей липидного обмена в 4-х группах животных представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Динамика показателей липидного обмена у животных
исследуемых групп (M±m)**

Наименование группы	Неделя исследования	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
Интактная	10-я	1±0,2	0,87±0,6
	20-я	1,1±0,2	1,06±0,1
Контроль НАЖБП	10-я	0,51±0,2	2,0±0,1*
	20-я	0,8±0,1	3,32±0,3**
НАЖБП + эмпаглифлозин	10-я	0,9±0,1	2,3±0,6*
	20-я	0,7±0,1	2,8±0,7**
НАЖБП + L-орнитин	10-я	0,95±0,1	1,6±0,3*
	20-я	1,24±0,1	1,78±0,3**

Примечание: * $p < 0,05$ — достоверные отличия по сравнению с интактной группой на 10-й неделе эксперимента; ** $p < 0,05$ — достоверные отличия по сравнению с интактной группой на 20-й неделе.

В ходе проведенного исследования установлено, что уровень триглицеридов исследуемых групп животных достоверно не изменялся в течение всего экспериментального исследования. Исследуя динамику концентрации общего холестерина сыворотки крови у экспериментальных групп, выявлен достоверный рост данного показателя на протяжении всего исследования. Так, к 10-й неделе исследования самый высокий уровень ОХ наблюдался в группе эмпаглифлозина (в 2,6 раза выше интактной), немного меньше в группе контроля (в 2,3 раза выше интактной), в группе L-орнитина (в 1,8 раз выше интактной). К 20-й неделе исследования уровень концентрации холестерина в сыворотке крови контрольных животных вырос в 1,6 раза по сравнению с 10-й неделей и был выше интактной группы в 3,8 раза. В группе, получающей эмпаглифлозин, данный показатель также повысился и был в 2,6 раза выше интактной группы. В группе, получавшей L-

орнитин, концентрация холестерина по сравнению с 10-й неделей эксперимента достоверно не изменилась, однако продолжала значимо превышать уровень интактной группы.

Результаты исследования содержания гликогена в печени экспериментальных животных представлены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание гликогена в тканях печени у животных исследуемых групп

Наименование группы	Гликоген печени, мг/г ткани
Интактная	7,2±0,09
Контроль НАЖБП	5,4±0,07*
НАЖБП + эмпаглифлозин	4,6±0,15**
НАЖБП + L-орнитин	5,2±0,13

Примечание: * $p < 0,05$ по отношению к интактной группе животных; ** $p < 0,05$ по отношению к интактной и контрольной группе животных.

Выявлено, что в группе контрольных животных содержание гликогена достоверно уменьшалось (в 1,3 раза по сравнению с интактными). В группе, получавшей эмпаглифлозин, наблюдалось снижение содержания гликогена в печени в 1,17 раза по сравнению с контрольной группой, в отличие от группы, получавшей L-орнитин, в который данный показатель достоверно не изменился.

Заключение. Данные литературы о влиянии эмпаглифлозина на показатели липидного обмена неоднозначны. С одной стороны, исследование влияния эмпаглифлозина при сочетании сахарного диабета 2 и НАЖБП показало положительное достоверное влияние препарата в дозе 10 мг как на уровень холестерина, так и на уровень триацилглицеридов сыворотки крови [4]. С другой стороны, в исследовании влияния эмпаглифлозина (10 и 25 мг/сут) на липидный профиль подобных больных не были обнаружены изменения ни одного показателя [5]. В данной работе эмпаглифлозин также не оказал значительного влияния на уровень холестерина и триглицеридов. Учитывая такие неоднозначные данные, влияние эмпаглифлозина на показатели липидного обмена нуждается в дальнейшем изучении.

Исследования показывают, что при моделировании НАЖБП даже без использования тетрахлорметана наблюдается существенное снижение уровня гликогена в печени (на 44%) [6]. Соответственно можно предположить, что дополнительное введение СС14, обладающего гепатотоксическим и прооксидантным действиями, позволяет получить у животных еще более выраженные метаболические нарушения. В наших исследованиях действие эмпаглифлозин в группе животных с НАЖБП приводит к снижению содержания гликогена в печени по сравнению с контрольной группой. Установлено, что эмпаглифлозин усиливает секрецию глюкагона из α -клеток поджелудочной железы [7], который в свою очередь через активирование аденилатциклазной системы приводит к инактивации гликогенсинтетазы и активации гликогенфосфоорилазы, в результате чего тормозится синтез гликогена и ускоряется его мобилизация в печени.

Список литературы

1. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2012. 22 (3). Р. 38–48.
2. Castro R.E., Diehl A.M. Towards a definite mouse model of NAFLD // *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69. P. 272–274.
3. Давченко Е.О., Чиркин А.А. Новый методический подход к определению концентрации гликогена в тканях и некоторые комментарии по интерпретации результатов // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2010. № 3. С. 25–28.
4. Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K. et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (e-lift trial) // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41(8). P. 1801–1808.
5. Ozelik S., Celik M., Vural A., Aydin B. The effect of low and high dose empagliflozin on HbA1c and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A real-world data // *North. Clin. Istanbul*. 2020. Vol.7(2). P. 167–173.
6. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Белых М.А. и др. Моделирование неалкогольного стеатоза печени: особенности метаболических изменений в организме лабораторных животных. *Биомедицина*. 2018. (4). С. 29–43.

7. Abdul-Ghani M., Del Prato S., Chilton R., DeFronzo R.A. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study // Diabetes Care. 2016. 39(5). P. 717–725.

УДК 615.076.9:579.842

Тараскин А.О., Крышень К.Л.
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
taraskin.ao@doclinika.ru

МОДЕЛИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У КРЫС, ВЫЗВАННОЙ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

*Проведенное исследование позволило определить оптимальную заражающую дозу *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, а также выбрать оптимальные параметры оценки развития патологического процесса, которые могут быть использованы при оценке фармакологической активности лекарственных соединений.*

Ключевые слова: доклинические исследования, пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*.

Taraskin A.O., Kryshen K.L.

*Research-and-manufacturing company «Home of Pharmacy» JSC
Leningrad region*

RAT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BACTERIAL PNEUMONIA MODEL DEVELOPMENT

*Study allowed us to determine the optimal infectious dose of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and select the necessary parameters for assessing the development of the pathological process. These methods can be used for new medicines in preclinical studies of pharmacological activity.*

Keywords: preclinical studies, pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой медицинскую проблему как для России, так и для всего мира. Смертность от ХОБЛ в России — одна из самых высоких в Европе [1–3]. Причиной обострения часто выступают инфекционные процессы, развивающиеся в легочной ткани. Одним из главных возбудителей инфекции является *Pseudomonas aeruginosa*. Растущее число

антибиотикорезистентных штаммов с каждым годом сокращает арсенал применяемых препаратов. По этой причине сохраняется необходимость в разработке новых антибактериальных средств, для оценки которых необходимы различные модели с использованием животных. Моделирование хронического воспаления легких, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, является важным этапом доклинических исследований, но сопряжено с трудностями, такими как выбор штамма индуктора и поддержание стойкого воспалительного процесса [4–6]. Одним из методических подходов, позволяющих получить стойкую инфекцию в легких, является эндотрахеальное введение крысам агарозных шариков с бактериями. Это позволяет избежать быстрого удаления микроорганизма иммунной системой грызунов и способствует развитию необходимого уровня бактериального воспаления [7, 8]. Стандартизация таких моделей критически важна в исследованиях новых антибактериальных средств, планируемых для терапии хронических инфекций дыхательных путей.

Цель исследования. Разработка модели бактериальной пневмонии у крыс, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы. Для исследования были выбраны крысы линии Wistar в возрасте 6–8 недель. Животных разделили на пять групп методом блочной рандомизации. Проведенная научно-исследовательская работа была рассмотрена и одобрена для проведения биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Животных содержали в индивидуально вентилируемых клетках помещения лаборатории микробиологии в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, согласно Рекомендациям ЕЭК № 33 от 14.11.2023 и в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14. В табл. 1 представлена характеристика исследуемых групп.

Таблица 1

**Характеристика исследуемых групп второго эксперимента,
n=18**

№ группы п/п	Объект исследования	Концентрация суспензии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
1	Физиологический раствор	–
2	Носитель индуктора патологии (шарики из агарозы)	–
3	Агарозные шарики с <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	2,5×10 ⁵ КОЕ/мл
4		2,6×10 ⁶ КОЕ/мл
5		2,8×10 ⁷ КОЕ/мл

Для приготовления суспензии агарозных шариков культуру бактерий смешивали с нагретым раствором 2% агарозы. Затем полученную смесь перемешивали с подогретым минеральным маслом, используя магнитную мешалку. После охлаждения смесь минерального масла и агарозных гранул центрифугировали. Затем полученные гранулы промывали фосфатным буферным раствором. Определение колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили путём посева гомогената гранул на чашках Петри с триптическим соевым агаром (TSA). Суспензию разбавляли PBS для получения концентрации желаемой агарозных гранул. Стерильные гранулы готовили с использованием PBS. Итоговый объем агарозных гранул составил 151,3±54,91 мкм (n=15, Mean±SD).

Объекты исследования вводили с помощью атравматического металлического зонда эндотрахеально в объеме 200 мкл. Регистрацию массы тела экспериментальных животных, а также клиническую оценку состояния животных проводили в день введения, далее один раз в три дня. С целью оценки динамики развития патологии этаназию проводили на 8-й, 15-й и 22-й дни эксперимента по 6 животных из каждой группы. В процессе некропсии у животных отбирали пробы крови из полостей сердца. Извлеченные легкие взвешивали для расчета массового коэффициента органа. Затем правое легкое передавали для гистологического исследования, а левое для микробиологического

(определение титра выбранного штамма). Для гематологического исследования отбирали пробы крови из сердца животных.

Результаты. Общее состояние животных первой группы после введения физиологического раствора соответствовало норме. У всех животных второй группы после введения агарозных шариков отмечали увеличение ЧДД и хрипы, которые у большинства животных не были зарегистрированы к моменту первой эвтаназии на 8-й день. На протяжении всего эксперимента у животных, которым вводили агарозные шарики с *Pseudomonas aeruginosa*, регистрировали признаки развития бактериальной инфекции дыхательных путей: хрипы, увеличение частоты дыхательных движений и одышку, изменение позы, взъерошенность шерсти, угнетение поведения разной степени, мышечную слабость, снижение упитанности, а также снижение тургора кожи. Среди животных с максимальной концентрацией используемого штамма регистрировали летальность на 4-й день эксперимента (погибли 4 особи). Непосредственной причиной смерти явилась острая дыхательная недостаточность.

При оценке полученных данных о динамике массы тела установлено, что само эндотрахеальное введение агарозных шариков вызывало снижение массы тела, однако при последующих наблюдениях прирост массы тела в группе с пустыми агарозными шариками не отличался от группы контроля введения (физиологический раствор). Среди групп, которым вводили агарозные шарики совместно с *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 установлено, что на динамику массы тела влияло количество бактерий выбранного штамма. Так, в группе № 3 с наименьшей концентрацией клеток штамма масса тела экспериментальных животных начала расти на 8-й день, а в группах со средней и высокой концентрацией только на 12-й день эксперимента (рис. 1). Также стоит отметить, что после введения пустых шариков масса тела животных в этой группе статистически значимо не отличалась от показателя группы с физиологическим раствором.

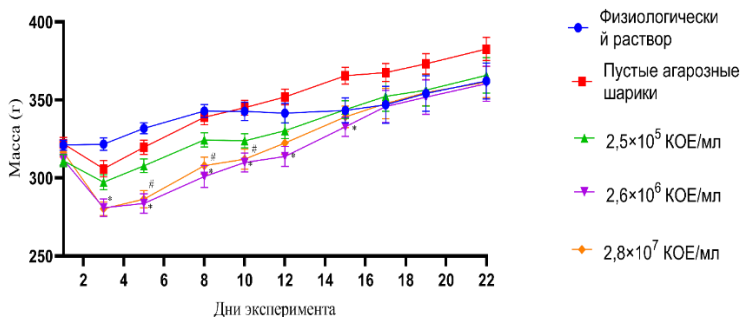


Рис. 1. Динамика массы тела экспериментальных животных в ходе эксперимента, * статистически значимое отличие группы № 4 ($2,6 \times 10^6$) от группы № 2 (пустые агарозные шарики); # статистически значимое отличие группы № 5 ($2,8 \times 10^7$) от группы № 2 (пустые агарозные шарики)

Статистически значимых различий при оценке массовых коэффициентов между группами не выявлено, однако, средние значения массовых коэффициентов легких в группах № 4 и № 5 были выше. К 8-м суткам в группе № 4 ($2,6 \times 10^6$ КОЕ/мл *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) коэффициент легких был в 2,66 раза выше, чем в группе № 1 (физиологический раствор), и в 2,08 раза выше, чем в группе № 2 (пустые агарозные шарики). Такие данные были получены на фоне значительной потери массы тела экспериментальных животных. В группе № 3 коэффициенты легких мало отличались от групп № 1 и № 2.

При макроскопическом исследовании павших и эвтаназированных животных выявляли признаки воспаления легочной ткани. Наиболее выраженные признаки наблюдались в группе со средней концентрацией возбудителя. При гистологическом исследовании установлено, что введение пустых шариков также вызывает воспаление легочной ткани, однако, оно носит менее выраженный характер по сравнению с группами, где использовался штамм микроорганизма в средней и максимальной концентрации. В этих группах патологический процесс носил преимущественно тотальный характер на 8-й день. На 15-й и 22-й дни эксперимента у животных также отмечали признаки развития пневмонии, однако менее выраженные, чем на 8-й день. В

результате моделирования патологии у большинства животных, в той или иной степени были выявлены признаки бактериальной бронхопневмонии, что дополнительно подтверждали микробиологическим исследованием гомогената легких. В наиболее выраженных случаях, преимущественно в группе №4, получавшей $2,6 \times 10^6$ КОЕ/мл *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 возбудителя, воспаление легочной ткани приобретало вид гнойной бронхопневмонии.

При гематологическом исследовании на 8-й, 15-й и 22-й дни эксперимента установлено, что эндотрахеальное введение исследуемых объектов не оказало клинически значимого влияния на гематологические показатели у крыс.

Выводы. Таким образом, наиболее подходящей концентрацией *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 является $2,6 \times 10^6$ КОЕ/мл, используемая при заражении группы № 4, поскольку именно в этой концентрации у животных наблюдали признаки развития бактериальной пневмонии, но при этом не регистрировали смертность, как в группе в максимальной дозе. Наиболее подходящим методом оценки развития бактериального воспаления было гистологическое исследование и оценка динамики массы тела. Микробиологическое исследование также может использоваться для оценки эффективности противобактериальных препаратов. Гематологическое исследование выбранных показателей крови не выявило изменений в количестве лимфоцитов животных. Общеклиническое наблюдение также может быть включено в дизайн последующих экспериментов, однако не должно быть единственным методом оценки состояния животных. Также стоит отметить, что оценка массовых коэффициентов легких по отношению к массе тела является неподходящей для этого типа исследований из-за значительной потери массы тела, наблюдаемой у подопытных животных, что искажает этот относительный показатель. В дальнейшем рекомендуется использовать массу мозга, которая остается относительно стабильной, для вычисления массовых коэффициентов легких.

Список литературы

1. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы // Лечащий врач. 2016 (4). С. 78–86.

2. Пульмонология: национальное руководство: краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 767 с.

3. Баранов А.А. и др. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. 2022; (2). С. 1153–1954.

4. O'Sullivan BP. Cystic fibrosis // Lancet. 2009. Vol. 373 (9678). P.1891-1904

5. Hansel T.T., Barnes P.J. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London: CRC Press, 2003. 298 с

6. Fenker D.E. et al. A comparison between two pathophysiologically different yet microbiologically similar lung diseases: cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease // International journal of respiratory and pulmonary medicine. 2018. Т. 5. № 2.

7. Cash H.A. et al. A rat model of chronic respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa* // American Review of Respiratory Disease. 1979. Т. 119. №. 3. P. 453–459.

8. Kitazawa H., Sato A., Iwata M. A study of bronchus-associated lymphoid tissue in a rat model of chronic pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa* // The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases. 1997. Т. 71. №. 3. P. 214–221.

**ПРОБЛЕМЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ХИМИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ
ВУЗЕ**

УДК 57.02:37.015.3

**Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П.,
Павлова Р.Н., Соколова М.Н., Крылова Л.С.**

*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург
Zhanna.Antonova@szgmu.ru, easokolovaapr@yandex.ru,
Natalya.Stepanova@szgmu.ru, RNP.apr2020@yandex.ru,
margsm@yandex.ru,
lorywing@yandex.ru*

**АДАПТАЦИЯ СТУДЕНТОВ К СТРЕССОВЫМ ФАКТОРАМ
В ПРЕЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ И ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ
ПЕРИОДЫ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА**

В статье проводится анализ влияния стрессовых факторов на здоровье и адаптацию студентов в условиях профессионального обучения, в том числе в период экзаменационной сессии.

Ключевые слова: *экзаменационный стресс, стрессоустойчивость, экзаменационная сессия*

**Antonova Zh.V., Sokolova E.A., Stepanova N.P., Pavlova R.N.,
Sokolova M.N., Krylova L.S.**

*N-WSMU named after I.I. Mechnikov
St. Petersburg*

**ADAPTATION OF STUDENTS TO STRESSFUL FACTORS DURING
THE PRE-EXAMINATION AND EXAMINATION PERIODS OF THE
EDUCATIONAL PROCESS**

The analysis of the influence of stress factors on the health and adaptation of students in the conditions of vocational training, including during the examination session, is carried out.

Keywords: *exam stress, stress tolerance, exam session.*

Для улучшения организации учебного процесса в высшем учебном заведении и устранения явлений, снижающих его эффективность, необходимо изучать различные стрессовые

факторы, а также формы адаптации к ним. Такие исследования становятся основой для создания рекомендаций, направленных на повышение процесса адаптации к учебной деятельности, снижению психологических трудностей у студентов как в семестровый период, так и во время сессионных нагрузок [1, 2].

Первая важная задача — это выявление и изучение стрессовых факторов, встречающихся студентам-медикам, а также возможное повышение ресурсов их стрессоустойчивости. К общим стрессовым факторам периода подготовки к экзаменам относятся: большая учебная нагрузка; усиленная умственная работа; возросшая статическая нагрузка; уменьшенная двигательная активность; нарушенный режим сна; сильное эмоциональное напряжение; переживания возможного провала на экзамене; страх изменения социального статуса студента. Для студентов всех курсов стрессовыми факторами являются: процедура прохождения экзамена и интенсивная подготовка к нему; внешние условия среды; нехватка времени для отдыха и индивидуальных потребностей; переживания о том, что оценка на экзамене может не зависеть от реального уровня знаний; ограниченные временные рамки подготовки к экзаменам; большое количество изучаемых учебных дисциплин, которые нужно повторить перед экзаменом. Значимыми стрессовыми факторами, по мнению студентов, также являются проблемы в личной жизни и неумение правильно организовать свой режим дня. Скорее всего, эти данные связаны с особенностями юношеского возраста или с необходимостью совмещать учебу с работой. У некоторых студентов работа является основным источником дохода и может занимать большое количество времени, в связи с чем студенты испытывают повышенную ответственность за сочетание успешной учебы и работы [1, 2].

Основными сессионными стрессорами на младших курсах являются: нехватка личного времени и факторы, непосредственно связанные со сдачей экзаменов. Факторы стресса на старших курсах включают такие, как резкое увеличение нагрузки накануне сессии, затруднение освоения большого объема литературы, специфичный фактор долгого учебного дня, учеба в ночные часы [1, 2]. Но самым весомым фактором стресса для студентов было резкое увеличение всех видов нагрузок в предэкзаменационный

период [1]. Сдача экзаменационной сессии связана с мощными интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, напряжением психики и личной ответственностью за результат экзамена. Во время экзаменационной сессии обучающиеся сталкиваются с различными стрессовыми факторами. За ограниченный отрезок времени студенты должны выучить большой объем материала по разным дисциплинам, сдать экзамены по нескольким предметам, лично беседовать с различными экзаменаторами. Если студент находится в стрессовом состоянии продолжительное время, то происходит перегрузка его адаптационных ресурсов [2, 3]. Обзор литературы [1–5] показал, что в период экзаменационной сессии у студентов наблюдаются выраженные нарушения вегетативной регуляции сердечно сосудистой системы. Продолжительное и очень сильное эмоциональное напряжение может приводить к активации симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также к развитию переходных процессов, сопровождающихся нарушением вегетативного гомеостаза и повышенной лабильностью реакций сердечно-сосудистой системы на эмоциональный стресс. Клинически доказано негативное влияние экзаменационного стресса на иммунную, гормональную, нервную, сердечно-сосудистую системы и даже генетический аппарат, что проявляется в усилении процессов репарации ДНК [2, 3].

Студенты разных курсов отмечали у себя биологические проявления экзаменационного стресса: плохой сон, головные боли, проблемы с желудочно-кишечным трактом, учащенное сердцебиение, скованность, дрожащие мышцы, причем эти проявления у старшекурсников были чуть менее выраженными [2, 6]. Развитие эмоционального стресса, протекающего на фоне экзаменационного стресса, проявлялось в виде повышенной личной ответственности, результативной неопределенности, не соответствия между требованиями и индивидуальными возможностями. Также был исследован уровень психологического стресса у студентов в течение учебного года и во время сдачи экзаменационной сессии с помощью методики «Шкала психологического стресса PSM-25» [2]. Было показано, что во время сдачи экзаменационной сессии у студентов, независимо от курса обучения в вузе, увеличивался уровень психологического

стресса в то время, как до экзаменов отмечалась хорошая психологическая адаптированность к учебным нагрузкам.

Студенты всех курсов отмечали у себя следующие психологические особенности проявления стресса: повышенную отвлекаемость, плохую концентрацию внимания, отсутствие сосредоточенности в момент выполнения важного задания, раздражительность, обидчивость, плохое настроение, сложности контроля эмоций, ощущение постоянной нехватки времени, и, как следствие, низкую работоспособность, утомляемость, ощущение физического недомогания. Перечисленные факторы указывали на снижение адаптационных ресурсов у студентов [1,2]. Экзаменационный стресс характеризуется физиологическими, эмоциональными, поведенческими, психологическими, когнитивными и др. симптомами и проявляется в виде экзаменационных ошибок, повышенной тревоги, нерешительности, депрессии, чувства вины, неадекватного поведения, негативных эмоций, конфликтных ситуаций с преподавателем, страха быть отчисленным из вуза и т. д. [2, 3]. В ряде работ было показано увеличение выраженности и интенсивности стресса в сессионный период у студентов старших курсов по сравнению с младшими [1, 2]. Студенты выпускных курсов в большей степени, по сравнению с первокурсниками, испытывали страх перед будущим [4, 5].

Результаты исследования влияния моделируемого воздействия «Модель — экзамен» [5] продемонстрировали закономерности взаимодействия психологических параметров и особенностей вегетативного реагирования, которые участвуют в формировании структуры «психофизиологического потенциала» и определяют различия в характере адаптивных реакций студентов в условиях экзаменационного стресса. Изменения психофизиологических показателей, которые отражают нейродинамические функции говорят о некотором снижении эмоциональной устойчивости и развитии признаков утомления, особенно у обучающихся с плохой адаптацией [5]. Конечно, мы не можем изменить процедуру проведения экзаменов, однако мы можем помочь создать позитивный настрой у студентов на экзамене, чтобы снизить уровень излишней тревоги, страхов, способствовать состоянию эмоционального равновесия. Молодой возраст студента

обеспечивает значительный ресурс адаптационно-компенсаторных возможностей, поэтому снижение различных показателей в результате воздействия на их организм стрессовых факторов, в том числе большой учебной нагрузки является функционально-обратимым [5]. Поскольку экзаменационный стресс имеет массовый характер и представляет собой серьезную проблему для здоровья студентов, важно изучать и разрабатывать информационные показатели, которые способны отражать возможность развития стресса, в том числе и экзаменационного, а также предсказывать состояния дезадаптации.

С этой целью были проведены исследования с использованием комплекса методов. Применялись анкеты-интервью для предварительного обследования респондентов, стандартизированные психодиагностические тесты, методика субъективной оценки личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина (тест на тревожность Спилбергера–Ханина) [1]. Применяя методику «Опросник для выявления источников информационного стресса у студентов» было показано, что студенты с сильно выраженным уровнем личностной тревожности (ЛТ) в сессионном периоде переживали более выраженную степень стресса по всем показателям методики: силе, частоте и весу стресса. Студенты этой группы субъективно оценивали свою учебную ситуацию как более тяжелую (вес стресса). Также была характерна большая интенсивность воздействия стрессовых ситуаций (сила стресса, частота стресса) [1]. С использованием методики «Шкала дифференциальных эмоций» было показано, чем выше уровень ЛТ, тем интенсивнее проявляются тревожно-депрессивные эмоции (страха, стыда, вины) и эмоции остронегативного блока у студентов в сессионный период [1]. При использовании методики «Дифференциальной оценки состояний сниженной работоспособности» во всей выборке была выявлена корреляция между ЛТ и видами сниженной работоспособности: показателями утомления, монотонии, пресыщения и стресса. Чем выше была ЛТ, тем интенсивнее проявлялись эти показатели, что требовало от студента усиленной мобилизации своих ресурсов [1].

Таким образом, показатель личностной тревожности — это индивидуальная характеристика, являющаяся дезадаптивным

фактором и предиктором развития разного вида стресса, включая экзаменационный [1, 3].

Наряду с изучением стрессовых факторов студентов-медиков необходимо заниматься вопросами стрессоустойчивости к этим факторам с целью достижения адаптации организма.

Стрессоустойчивость представляет собой совокупность личностных качеств, позволяющих человеку переносить значительные нагрузки (перегрузки), обусловленные особенностями профессиональной деятельности, без вредных последствий для окружающих и своего здоровья. Снижение уровня стрессоустойчивости проявляется в нарушениях когнитивных процессов, эмоциональной сфере, снижении мотивации личности [2, 4]. Экзаменационный стресс поддается коррекции, а большинство студентов справляются с эмоциональным напряжением, выполняя рекомендации психологов. В более уязвимом положении оказываются студенты с синдромом отличника, которые чрезмерно зависимы от положительных оценок преподавателей. Мероприятия по повышению стрессоустойчивости могут включать формирование стойкой мотивации к сохранению и поддержанию своего психического здоровья, исключение дополнительных стрессовых факторов, поддержания здорового образа жизни, обучающие тренинги по повышению устойчивости к реактивным состояниям [2, 4].

Профилактику нужно начинать до экзаменационной сессии. Она включает в себя соблюдение режима дня, физическую активность, освоение техник релаксации. Для снижения симптомов стресса студенты осваивают дыхательную гимнастику, аутогенную тренировку, приемы психомышечного расслабления. Подобные техники позволяют быстро уменьшить эмоциональный дискомфорт и физическое напряжение. Применяются методы когнитивно-поведенческого направления, нейролингвистическое программирование и др. Они помогают убрать деструктивные мысли, разработать план поведения, который обеспечит качественную подготовку к экзаменам. Большинству обучающихся достаточно психологической и психотерапевтической поддержки для того, чтобы успешно преодолеть свои проблемы. Хороший эффект дают физиотерапевтические методы (водные процедуры, массаж и т.д.), прогулки на свежем воздухе. Все эти мероприятия

восстанавливают баланс процессов возбуждения и торможения в нервной системе. Однако же, опрос показал, что независимо от курса обучения в вузе, студенты используют для снятия стресса одинаковые методы: общение с друзьями, вкусную еду, сон. У студентов 1-го курса отмечаются более высокие данные по таким показателям снятия стресса, как «алкоголь» и «сигареты» по сравнению со студентами старшего курса [2, 4]. Таким образом, с учетом этих факторов, подтверждается роль психокоррекционной работы со студентами по развитию стрессоустойчивости.

Очень важной проблемой высшей школы профессионального образования является особенность формирования адаптационных механизмов к учебному процессу, в том числе к экзаменационному стрессу у иностранных студентов. Наряду с описанными стрессовыми факторами у иностранных студентов есть специфические стрессовые факторы, среди которых «речевой барьер» имеет решающее значение при сдаче экзаменов и овладении профессией [7–10]. Все коммуникации иностранных студентов в ходе учебного процесса строятся на использовании русского языка. Именно через язык студенты имеют возможность получать определенные знания и применять их на практике, что является немаловажным фактором для успешной адаптации. Среди иностранных обучающихся студенты из КНР испытывают наибольшие трудности на всех этапах изучения русского языка в силу больших различий в системах русского и китайского языков. Это происходит на всех структурных уровнях: фонетическом, лексическом, морфологическом, синтаксическом [9, 10]. При изучении русского языка у студентов из КНР необходимо формировать объем научной лексики по профилю специальности, развивать умение аудирования и говорения, что для этих студентов особенно трудно, т. е. должна быть выработана особая стратегия языковой подготовки [9, 10].

Таким образом, все составляющие проблемы адаптации и психологического сопровождения являются весомыми и в совокупности способствуют решению вопросов дезадаптации обучающихся в медицинском высшем учебном заведении.

Список литературы

1. Величковская С.Б., Гребенникова Т.О. Особенности проявлений стресса в период сессии у студентов с разным уровнем

личностной тревожности // Вестник МГЛУ. Образование и педагогические науки. Вып. 3 (802). 2018. С. 150–165.

2. Андреева Е. А., Соловьева С. А. Особенности проявления стресса у студентов во время сдачи экзаменационной сессии // АНИ: педагогика и психология. 2016. № 1 (14). С. 140–143.

3. Антонова Ж.В., Соколова Е.А., Степанова Н.П. и др. Общие механизмы адаптации студентов к учебному процессу в высшем учебном заведении // В сборнике: Современные достижения химико- биологических наук в профилактической и клинической медицине. Сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского. Санкт-Петербург, 2023. С. 155-163.

4. Смирнова С.В. Актуальные вопросы адаптации и психологического сопровождения обучения студентов высших медицинских учебных заведений // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 3. С. 128–133.

5. Севрюкова Г. А. Физиологические аспекты адаптации студентов вуза к условиям профессионального обучения // Вестник ВолГМУ. 2005. № 3 (15). С. 20–23.

6. Хасянова Э.М. Проявление стрессовых реакций у студентов в пред- и пост-экзаменационной период // Шаг в науку: Сборник статей по материалам V научно-практической конференции молодых ученых (III всероссийской), Москва, 17 декабря 2021 года. М.: Медиагруппа «ХАСК», 2022. С. 663–666.

7. Степанова Н.П., Соколова Е.А., Антонова Ж.В. и др. Динамика адаптации иностранных учащихся СЗГМУ им. И.И. Мечникова: от подготовительных курсов по химии до химических дисциплин 1 и 2 семестра // Вестник педагогических наук. 2023. № 6. С. 149–154.

8. Соколова Е.А., Степанова Н.П., Антонова Ж.В. и др. Корреляция учебной успеваемости по химическим дисциплинам и уровня адаптации студентов медицинского университета по итогам 1 семестра // Инновации в образовании: Материалы XIV международной учебно-методической конференции, Краснодар, 11 апреля 2024 года. Том 14. Краснодар: Куб ГМУ, 2024. С. 461–464.

9. Киящук Т.В., Киящук А.А. Виды адаптации иностранных студентов к условиям обучения и проживания в России // Вестник РУДН, серия Психология и Педагогика, 2010. № 1. С. 25–29.

10. Чуваева К.М. Национально-ориентированное обучение иностранных студентов-нефилологов языку специальности // Полилингвистичность и транскультурные практики. 2011. № 3. С. 133–138.

УДК 377.169.3

Бакурова Е.М., Филиппаки И.В., Турсунова Ю.Д.

Донецкий государственный медицинский университет

им. М. Горького

Донецк

32000023@mail.ru; irinafilippaki@gmail.com

**ПРОБЛЕМНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ МЕТОД ПРИ
ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОХИМИЯ»
В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

Проблемно ориентированный метод — это один из видов обучения, развивающих профессиональное мышление будущих специалистов. Описаны некоторые методы данного вида обучения, а также их применение в групповой деятельности. Представлены примеры заданий по биохимии, используемые в учебном процессе Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького.

Ключевые слова: *проблемно-ориентированное обучение, методы, биохимия.*

Bakurova E.M., Filippaki I.V., Tursunova Yu.D.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky

Donetsk

**PROBLEM-BASED LEARNING METHOD IN THE
BIOCHEMISTRY STUDYING IN THE MEDICAL UNIVERSITY**

Problem-based learning methods can be used for professional problem-based thinking teaching. The article describes the basics and some methods of problem-oriented learning and their application in group activity. Examples of biochemistry tasks in the educational process of Donetsk State Medical University named after M. Gorky are presented.

Keywords: *problem-based learning, methods of problem-oriented learning, biochemistry assignments in the educational process of medical university.*

Позволим себе в качестве преамбулы поделиться некоторым опытом преподавания дисциплины в разных форматах, который сложился у коллектива кафедры биологической химии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (ДонГМУ) (вуза) за последние 20 с небольшим лет. В результате целого ряда реформ нескольких систем образования за период с 1996 по 2023 годы преподавание дисциплины претерпевало ряд изменений. Так, в 2000-е годы в результате внедрения технологий преподавания по стандартам Болонской системы все дисциплины в вузе были структурированы на модули. Традиционный экзамен, являвшийся средством промежуточной аттестации, был вовсе отменен. Проанализировав успеваемость студентов по своей дисциплине, преподаватели кафедры биологической химии выявили тотальное снижение качества знаний, фрагментацию знаний, сложности в формировании суждений о взаимосвязях видов обмена веществ в норме и при ряде заболеваний, изучавшихся согласно программе дисциплины. После провозглашения ДНР, начиная с 2014 года, методы Болонской системы модернизировали, оставив итоговые контроли модулей, но вернув полноценный экзамен по дисциплине. При этом и его формат проведения претерпел изменения. Экзамен состоит из двух частей: письменной (тестирование) и устной (решение проблемных ситуационных задач, моделирующих клиническую ситуацию).

Кроме того, начиная с 2014 года, была начата кропотливая работа всего коллектива по наполнению электронного образовательного ресурса «Информационная образовательная среда», создаваемого на платформе MOODLE. Формировались страницы дисциплин, преподаваемых студентам, обучавшимся по специальностям «лечебное дело», «педиатрия», «медико-профилактическое дело», «фармация» и «стоматология». Каждая тема содержала образовательный и контролирующий блоки. Таким образом, к 2016 году наполнение ресурса по всем дисциплинам было завершено. Ввиду боевых действий периодически переходили на дистанционный формат обучения. В 2019 году в связи с COVID-19 переход на дистанционное обучение привнес

дополнение страниц дисциплин интерактивными лекциями. В настоящее время в результате вынужденного уникального опыта преподаватели кафедры биологической химии ДонГМУ им. М. Горького убеждены в целесообразности чтения лекций в исключительно традиционном формате. К сожалению, многим студенческим курсам он пока недоступен по объективным причинам. В то же время, интерактивные лекции должны быть представлены в образовательном процессе не только для предварительного ознакомления с материалом накануне лекции и при подготовке к занятиям, но и для повторных проработок студентами при изучении последующих дисциплин.

Ввиду того, что ряд студентов по объективным причинам (эвакуация, обстреливаемые районы и населенные пункты) не смогли приступить к обучению в очном формате и продолжали оставаться на дистанционном, то в 2023–2024 учебном году вуз перешёл к комбинированной форме обучения, что по сути являлось уникальным экспериментом, при которой одна часть студентов группы оставалась на дистанционной форме обучения, а другая часть приходила в аудитории. Отметим, что результаты такого вынужденного эксперимента указывают на безусловную эффективность очного формата обучения по сравнению с дистанционным, причем это мнение разделяют и сами студенты.

В этом учебном году обучение вошло в долгожданный формат аудиторных занятий. Однако по-прежнему страницы дисциплин образовательного портала «Информационная образовательная среда» (ИОС) активно используются студентами. На страницах дисциплин, преподаваемых на кафедре, размещены календарно-тематические планы лекций и занятий, методические указания для подготовки к занятиям. Модули разбиты на отдельные темы. При подготовке к каждому занятию студенты используют перечень основных вопросов темы, содержащихся в её методических указаниях. Кроме того, студентам предлагается пройти интерактивную лекцию, содержащую контролируемые блоки. В целом это помогает формированию базового уровня знаний по основным вопросам темы. Здесь же, завершая подготовку, студенты решают тесты текущего контроля данной темы.

Итак, как показывает опыт, методы проблемно-ориентированного обучения наиболее эффективны и

воспроизводимы при их использовании аудиторно. Некоторые могут быть реализованы лишь в условиях специально оснащённой аудитории, в частности, лабораторные работы. Специфика предмета позволяет на каждое практическое занятие разработать лабораторную работу. Благодаря лабораторным работам студенты учатся интерпретировать полученные результаты и делать соответствующие выводы.

При этом важно отметить, что использование этого инструмента проблемно-ориентированного метода является традиционным для всех вузов, в которых изучается биохимия.

Применение в образовательном процессе методов проблемно-ориентированного обучения способствует развитию у будущих врачей аналитического и синтетического мышления. Кроме того, они должны знать и уметь пользоваться коммуникативными технологиями педагогического общения, а именно: особенностями методов убеждения, информирования, разъяснения, обучения, эмоциональной поддержки с целью выработки у пациентов приверженности к лечению, а у здоровых людей — ведение здорового образа жизни, профилактики и укрепления здоровья [1].

Помимо выполнения лабораторных работ, еще одним инструментом проблемно-ориентированного метода при изучении биохимии является метод малых групп. Согласно данному методу студенты одной группы разбиваются на несколько малых групп по 3–5 человек. Каждый студент такой группы принимает участие в решении поставленной проблемы, что совершенствует навыки общения и позволяет каждому участнику в полной мере реализовать свой интеллектуальный потенциал. Участники малой группы выдвигают свои предположения и выслушивают мнения других, достигают компромисса, сотрудничая друг с другом [2].

Для работы в малых группах лучше всего подбирать студентов с разным уровнем подготовки, из которых выбирается докладчик. Таким докладчиком является, как правило, самый слабоуспевающий студент из группы. Задача группы заключается в том, чтобы наиболее полно исследовать предлагаемую проблемную ситуацию. Впоследствии докладчик представляет ее решение для аудитории. В процессе коллективного обсуждения поставленной задачи совместно со студентами из других малых

групп может возникнуть дискуссия, итоги которой подводит преподаватель.

Отметим, что для того чтобы исследовать проблемную ситуацию, студентам необходимы не только соответствующие теоретические знания, но и желание включиться в интенсивную интеллектуальную деятельность.

Считаем, что метод малых групп способствует формированию следующих навыков у студентов: умение высказывать и отстаивать свою точку зрения; прислушиваться к мнению коллег; общаться и взаимодействовать в группе; анализировать сложные ситуации; принимать одно общее решение. Последнее особенно важно для будущего практикующего врача. В формате такого тренинга приобретаются навыки проведения врачебного консилиума, необходимого зачастую для выработки тактики курации «сложных» пациентов.

В процессе группового решения проблемно-ориентированной ситуации могут быть использованы различные методы: дискуссия, эвристическая беседа, «мозговой штурм» (и т.д.) [3]. Ниже приведём несколько примеров ситуационных задач, в которых присутствуют элементы проблемно-ориентированного обучения, в частности из темы: «Исследование действия гормонов поджелудочной железы. Механизм нарушения обмена веществ при сахарном диабете. Гормональная регуляция уровня глюкозы. Построение сахарных кривых».

При этом часть задач может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей группы — «сильная» или «слабая». В качестве примера представим несколько таких задач.

Задача 1. При проведении теста на толерантность к глюкозе у пациента взяли кровь натощак, а затем дали перорально 40 г предварительно растворенной глюкозы. Далее через каждые 30 минут в течение 180 минут регистрировали изменение уровней глюкозы в динамике.

По полученным данным построили «сахарную кривую»: а) исходный уровень глюкозы в крови 5,6 ммоль/л; б) через 1 час (60 минут) после приема глюкозы содержание сахара в крови увеличилось на 70 %, составив 9,35 ммоль/л; в) через 2 часа гликемия составила 5,0 ммоль/л; г) через 3 часа уровень глюкозы вернулся к исходному 5,5 ммоль/л; д) при одновременном

исследовании мочи глюкозурия не обнаружена; е) уровни С-пептида, исследовавшиеся параллельно с гликемией через 1 час, 2 и 3 часа после нагрузки глюкозой был выше нормы.

Для обоснования ответа ответьте на вопросы:

1. Сделайте заключение по анализу.
2. Объясните, какие обменные процессы происходили в организме больного на этапах «б», «в», «г».
3. Объясните причину отсутствия глюкозурии, упомянув «пороговые» цифры для почечной реабсорбции.
4. Уточните диагностическую значимость уровней С-пептида, имеющую решающее значение при формулировании Вами заключения по результатам теста на толерантность к глюкозе.

Задача 2. Биохимическое исследование крови показало, что концентрация глюкозы в крови пациента составила 15,7 ммоль/л, кетоновых тел 1,4 ммоль/л, рН крови 7,31.

Для обоснования ответа ответьте на вопросы:

1. Укажите референтные величины (нормы) для приведенных показателей.
2. О чем свидетельствуют результаты анализов?
3. Предположите возможные причины изменений показателей.
4. Какие уровни гликозилированного гемоглобина при этом наиболее вероятны? В чем их диагностическая значимость?

Помимо ситуационных задач, в трех подгруппах предлагается объяснить, почему нарушения определенного вида обмена веществ при данном заболевании приводят к соответствующим последствиям для пациентов.

Схема 1. Нарушение углеводного обмена

Гипергликемия → глюкозурия → полиурия → дегидратация тканей → дегидратация клеток (гиперосмолярная кома).

Схема 2. Нарушение липидного обмена

((Липидный обмен)):

Активация липолиза → активация β-окисления высших жирных кислот → гиперкетонемия → гиперкетонурия, полиурия → метаболический ацидоз (кетоацидотическая кома).

Схема 3. Нарушение белкового обмена

Усиленное гликирование белков → активация катаболизма белков и снижение их синтеза → повышение остаточного азота плазмы за счет аминокислот и мочевины → отрицательный

азотистый баланс → дисфункция «долгоживущих» белков из-за гликирования → повышение концентрации ((рост)) гликированного гемоглобина → лактоацидотическая кома

Перед началом обсуждения схем преподаватель просит дать определение сахарного диабета, перечислив ключевые симптомы. Далее каждую из схем при дискуссии прописывают на доске по вертикали, формируя три колонки, затем находят межвидовые причинно-следственные связи нарушений.

В процессе обсуждения у студентов постепенно формируется целостное представление о биохимических нарушениях при сахарном диабете, которое подытоживаем следующей формулой: «Сахарный диабет = гипергликемия + ЗП (полиурия, полидипсия, полифагия) + гиперкетонемия + гликирование белков».

Поскольку каждая группа, прорабатывая вопросы в ходе занятия, должна ещё и подготовить докладчика к аргументированному ответу, то эффективность командной работы может быть также учтена при формировании балла. После представления ответов на проблемно-ориентированную задачу начинается дискуссия с участием всех желающих прокомментировать и дополнить ответы по указанной в задании проблеме. При оценивании учитываются все виды активности студента. Преподаватель корректирует результаты дискуссии, акцентируя внимание и на теоретические аспекты темы, лежащие в основе решения задачи.

Таким образом, применение методов проблемно-ориентированного обучения в учебном процессе медицинского университета на примере изучения биохимии помогает студентам приобрести необходимую систему знаний, умений и навыков. Кроме того, данные методы способствуют формированию у студентов навыков самостоятельного получения знаний путем индивидуальной творческой деятельности, что обеспечивает более высокие результаты, а также способствует развитию профессионального проблемного мышления.

Список литературы

1. Карасева Э.М. Проблемное обучение как средство формирования у студентов умений действовать самостоятельно // Современная педагогика. 2014. № 5 [Электронный ресурс]. URL:

<http://pedagogika.snauka.ru/2014/05/2365> (дата обращения 13.09.2024).

2. Герелес Л. М. Проблемное обучение в вузе // Молодой ученый. 2011. №4, Т. 2. С. 78-80. [Электронный ресурс]. URL <https://moluch.ru/archive/27/2970/> (дата обращения 13.09.2024).

3. Электронный информационно-образовательный портал ВолгГМУ, URL <https://elearning.volgmed.ru/login/?lang=ru> (дата обращения 13.09.2024).

УДК 378

Батыгин Д.И., Новик И.Р.

Нижегородский государственный педагогический университет им. К. Минина (Мининский университет)

Нижний Новгород

dmitry.today@mail.ru, irnovik@mail.ru

ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ В ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ

В статье описаны преимущества и перспективы использования электронных образовательных ресурсов в процессе обучения химии школьников и студентов.

Ключевые слова: ЭОР, электронные образовательные ресурсы, современное образование, методика обучения химии.

Batygin D.I., Novik I.R.

Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University

(Minin University)

Nizhny Novgorod

THE INTRODUCTION OF ELECTRONIC EDUCATIONAL RESOURCES IN THE PROCESS OF TEACHING CHEMISTRY

The article describes the advantages and prospects of using electronic educational resources in the learning process among schoolchildren and students.

Keywords: EOR, electronic educational resources, modern education, teaching methods of chemical engineering.

Современное образование стремительно развивается, и одним из важных факторов этого развития является внедрение электронных образовательных ресурсов (ЭОР). Данные ресурсы играют важную роль в формировании и совершенствовании учебного процесса и предоставляют новые возможности для

повышения качества и доступности образования [1–4]. В этой статье мы рассмотрим, как ЭОР внедряются в образовательный процесс обучения химии для студентов, какие преимущества и проблемы они несут, а также какие методы и технологии используются для их эффективного внедрения.

Электронные образовательные ресурсы — это учебные материалы в электронной цифровой форме, включая их структуру, предметное содержание и связанные с ними метаданные. ЭОР содержат необходимые данные, информацию и программное обеспечение для использования в процессе обучения. Наиболее известные электронные образовательные ресурсы — электронные учебники. Примерами учебных ресурсов также являются образовательные веб-сайты, мультимедийные курсы и онлайн- платформы для дистанционного обучения.

Преимущества использования электронных учебных материалов

Необходимость в доступности и удобстве: электронные учебные ресурсы предоставляют учащимся возможность получения доступа к учебным материалам из любого места и во все времена, что особенно важно при дистанционном обучении. В особенности это актуально для сельских и отдаленных районов, в которых доступ к высококачественным образовательным ресурсам ограничен.

Интерактивность — это способность обучаться, используя разнообразные мультимедийные элементы: видео, аудио и анимацию. Это делает процесс обучения более увлекательным и эффективным. В качестве примера, можно привести интерактивные лаборатории по химии и физике, которые дают возможность студентам проводить эксперименты в виртуальной среде, тем самым повышая эффективность обучения.

Индивидуализация учебного процесса: электронные учебные ресурсы предоставляют возможность обучающимся самостоятельно выбирать уровень сложности и темп занятий, а также обеспечивают соответствие учебного процесса индивидуальным потребностям каждого студента. Именно это является особенно важным для тех студентов, которые имеют особые образовательные запросы.

Развитие цифровых навыков: использование электронных образовательных ресурсов помогает учащимся развивать навыки работы с информационными технологиями. В условиях цифровизации общества эти навыки необходимы для будущего карьерного успеха [5, 6].

Трудности и проблемы, возникающие при использовании материалов электронного обучения

Технические трудности: отсутствие технического оборудования и доступа в Интернет может стать серьезным препятствием для эффективного использования материалов электронного обучения. В некоторых регионах доступ к материалам электронного обучения может быть ограничен, поскольку в школах недостаточно компьютеров или планшетных терминалов, которыми могли бы пользоваться все учащиеся.

Подготовка учителей: успешное внедрение материалов электронного обучения требует от учителей наличия достаточных знаний и навыков в области информационных технологий. Для этого необходимы курсы повышения квалификации и повышение квалификации преподавателей на регулярной основе.

Мотивация учащихся: не все учащиеся заинтересованы в использовании электронных образовательных ресурсов, особенно если они привыкли к традиционным методам обучения. Важно разработать мотивационные стратегии, чтобы учащиеся поняли преимущества использования ЭОР и заинтересовались новыми формами обучения.

Методы и приемы внедрения электронных учебных материалов

Системный подход: при этом подходе учащиеся активно участвуют в процессе обучения посредством проектной и исследовательской деятельности, которые способствуют критическому мышлению и творчеству. Например, студенты могут работать над проектами, связанными с реальными проблемами, и использовать ресурсы электронного обучения для поиска информации и разработки решений.

Внедрение ЭОР в традиционный учебный процесс: с традиционными методами обучения можно активно использовать ЭОР, чтобы обучение было более разнообразным и максимально эффективным. Педагоги могут отдать предпочтение

использованию электронных учебников и мультимедийных презентаций для объяснения новых тем, а также практический упражнений и обсуждений в классе.

Применение онлайн-платформ: платформы, такие как Moodle и Google Classroom, предлагают разнообразные инструменты для организации дистанционного обучения и взаимодействия между учащимися и преподавателями. Они позволяют разрабатывать и администрировать курсы, а также проводить тестирование и оценку студентов в онлайн-формате.

Примеры эффективного использования ресурсов электронного обучения

Электронные учебники: в ряде школ печатные учебники были полностью заменены электронными, вследствие чего получилось значительно сократить расходы на печать и транспортировку материалов. Например, в Финляндии большинство школ перешли на электронные учебники и электронные ресурсы, что дало возможность расширить доступ к современным учебным материалам [7, 8].

Мультимедийные курсы: использование мультимедийных курсов дает возможность школьникам изучать сложные предметы с помощью интерактивных элементов, которые повышают доступность и эффективность обучения. Например, на биологии можно организовать виртуальные экскурсии по лабораториям и музеям, а по химии виртуальные лаборатории с экспериментами, чтобы сделать процесс обучения более плодотворным и познавательным [1].

Перспективы развития электронных учебных материалов

Развитие новых технологий: с появлением и внедрением новых технологий появляются новые возможности, которые могут быть реализованы для создания и использования уникальных электронных образовательных ресурсов. Создаваемое виртуальное пространство может быть использовано под виртуальные лаборатории, то есть интерактивные учебные материалы, которые позволяют обучающимся изучать новые и сложные темы.

Сотрудничество с учебными заведениями: главное и не менее важное — это активное сотрудничество между школами, университетами и другими учебными заведениями для обмена опытом и знаниями в использовании ЭОР. Это позволит не только

повысить качество образования, но и обеспечить доступ всех учащихся к современным учебным материалам [4, 6].

Пример разработанного электронного образовательного ресурса по биологии и химии для школьников

В качестве примера использования образовательных ресурсов — разработка сайта Д.И. Батыгиным [10]. К сожалению, даже сейчас не во всех образовательных учреждениях есть возможность проведения практических работ как по химии, так и по биологии. При использовании электронных образовательных ресурсов, применении виртуальных лабораторий появляется возможность для более практико-ориентированного подхода к обучению школьников.

Внедрение ЭОР дает возможность обширнее раскрыть материал и более качественно подготовить обучающихся к олимпиадам и предстоящим экзаменам. Использование виртуальных лабораторий дает возможность обучающимся увидеть эксперимент своими глазами, особенно это важно для учеников, у которых в образовательных учреждениях нет технического оснащения для проведения опытов. Сейчас картинка или видео воспринимается школьниками намного легче, чем текст, поэтому эффективнее работают их когнитивные способности.

Для обучающихся, которые учатся в образовательных учреждениях, где техническое оснащение позволяет проведение практических и лабораторных работ, использование виртуальных лабораторий также значимо, поскольку школьник может вернуться к визуальному проведению эксперимента столько раз, сколько ему необходимо для закрепления знаний.

Электронные образовательные ресурсы очень хорошо подходят для подготовки к экзаменам и олимпиадам [9].

У всех сейчас есть телефоны, планшеты, компьютеры и другие гаджеты. Ребенок может выйти в сеть и найти всю необходимую информацию и знания для подготовки к экзаменам. Значима ценность и правдивость найденной информации. Сейчас в интернете очень много лишнего информационного потока, что может отвлекать или сбивать с толку при подготовке и изучению материалов, поэтому ЭОР с достоверной информацией и правильно построенной структурой подачи этой информации всегда могут помочь обучающимся в изучение как отдельных тем по предмету,

так и для подготовки к олимпиадам, конкурсам, экзаменам, для написания научных работ и пр.

Личный сайт Д.И. Батыгина [10] был создан с целью повышения образовательных компетенций обучающихся. Каждый педагог и школьник может абсолютно бесплатно перейти на сайт и просмотреть всю информацию, находящуюся на портале. На сайте представлена виртуальная лаборатория по химии, в ней найдется много интересного и познавательного, особенно для обучающихся 9 классов, сдающих ОГЭ. Также на сайте имеются различные кейсы для подготовки к урокам, банк презентаций, размещенных по темам уроков. На сайте можно найти необходимую информацию для подготовки к экзаменам, олимпиадам.

Особенно актуально будет для обучающихся 9, 11 классов и их родителей обратиться к разделу ОГЭ и ЕГЭ, там расположены конспекты, кейсы, памятки, презентации, разборы заданий, — вся необходимая информация для подготовки к экзаменам по химии и биологии и успешной сдачи.

Ранее для подготовки к сдаче ЕГЭ по биологии и по химии, у абитуриентов не было столько возможностей и вариантов для подготовки. Сейчас ЭОР развиваются очень стремительно и активно. Большой объем информации помогают обрабатывать конспекты-шпаргалки со всей необходимой информацией в них, презентации, лаборатории. Визуализация — один из основных источников восприятия информации [10].

Включение электронных учебных материалов для школьников в образовательный процесс открывает новые возможности для повышения качества и доступности образования. Несмотря на существующие трудности и проблемы, преимущества использования ЭОР очевидны. Для того, чтобы обеспечить всем учащимся доступ к качественному и современному образованию, важно продолжать развивать и совершенствовать методы и технологии его получения. Поскольку общество становится все более цифровым, использование ЭОР может стать неотъемлемой частью образовательного процесса и помочь школьникам и студентам развить навыки и компетенции, необходимые им для успешной учебы в будущем.

Список литературы

1. Бордовский Г.А. Использование электронных образовательных ресурсного поколения в учебном процессе / Г.А. Бордовский, И.Б. Готская, С.П. Ильина, В.И. Снегурова. СПб.: РГПУ им. А.И. Герцена, 2007. 32 с.
2. Новик И.Р. Индивидуализация и дифференциация обучения химии с применением ЭОР как элемент непрерывного образования / И.Р. Новик, А.Ю. Жадаев, Н.А. Кукаев, И.В. Леонова // Педагог 3:0: Подготовка учителя для школы будущего, сборник статей по материалам ВНК. Н. Новгород, 2016. С. 260–266.
3. Новик И.Р. Использование электронных образовательных ресурсов при обучении химии: возможности / И.Р. Новик, Н.А. Кукаев; под общей ред. проф. Г.В. Лисичкина // Естественнонаучное образование: информационные технологии в высшей и средней школе: сборник. М.: Издательство Московского университета, 2019. С. 95–105.
4. Новик И.Р. ЭОР и их использование на уроках химии в средней школе (учебно-методическое пособие) / И.Р. Новик, Т.А. Погадаева, Н.А. Кукаев. Н. Новгород: Мининский университет, 2018. 82 с.
5. Осин А.В. Мультимедиа в образовании: контекст информатизации / А.В. Осин. М.: Агентство «Издательский сервис», 2005. 320 с.
6. Осин А.В. Электронные образовательные ресурсы нового поколения: Аналитическая записка / А.В. Осин. М.: ИИТО ЮНЕСКО, 2011. 12 с.
7. Трайнев В.А. Электронно-образовательные ресурсы в развитии информационного общества (обобщение и практика): монография. М.: Дашков и К, 2015. 256 с.
8. Федеральный центр информационно-образовательных ресурсов (ФЦИОР), автор ФГАУ ГНИИ ИТТ «Информика» // <http://fcior.edu.ru/>(дата обращения 22.09.2024 г.)
9. <https://web.archive.org/web/20191113103805/http://fcior.edu.ru/methods> (дата обращения 21.09.2024 г.)
10. <https://edu-tutor.ru> (дата обращения 21.09.2024 г.)

УДК 37.015.324

Иванова И.С., Попов А.С.

*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург*

Ivanova.I@szgmu.ru, aleksei.popov@szgmu.ru

**ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ
ДИСЦИПЛИНЫ «ОБЩАЯ ХИМИЯ, БИООРГАНИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ» ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ
СТУДЕНТОВ 1 КУРСА МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА**

С целью усовершенствования методики преподавания дисциплины «Общая химия, биоорганическая химия» было проведено анкетирование студентов 1 курса медико-профилактического факультета по выявлению специфики контингента студентов и предпочтений в методах обучения

Ключевые слова: *методы обучения химии, медицинский университет, анкетирование.*

Ivanova I.S., Popov A.S.

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

**PREFERRED METHODS OF TEACHING THE DISCIPLINE
«GENERAL CHEMISTRY, BIOORGANIC CHEMISTRY» BASED ON
THE RESULTS OF A SURVEY OF 1ST YEAR STUDENTS OF A
MEDICAL UNIVERSITY**

In order to improve the teaching methods of the discipline «General Chemistry, bioorganic Chemistry», a survey of 1st year students of the Faculty of Medicine and Prevention was conducted to identify the specifics of the student body and preferences in teaching methods.

Keywords: *methods of teaching chemistry, medical university, questionnaire.*

Дисциплина «Общая химия, биоорганическая химия» является базой для профессиональных дисциплин. Оценивание данной дисциплины идет по балльно-рейтинговой системе [3]. Однако, студентами 1 курса в начале обучения зачастую воспринимается как не имеющая непосредственного отношения к профессиональной деятельности.

С целью усовершенствования методики преподавания дисциплины «Общая химия, биоорганическая химия» нами было проведено анкетирование студентов медико-профилактического факультета по выявлению предпочтительных методов обучения. В анкетировании приняли участие 42 студента, проучившихся на 1 курсе 1 месяц. Исследование проходило в октябре 2024/25 учебного года. Основная возрастная группа респондентов — студенты 2006 и 2007 года рождения (78,6%) сразу поступившие в университет после школы по результатам ЕГЭ по химии. 10 участников анкетирования ЕГЭ по химии не сдавало, они поступали по результатам вступительных экзаменов в вузе (физиологии человека, анатомии человека). В олимпиадах по химии результативно участвовало — 3 респондента, в проектной деятельности — 9. Исходный уровень тестирования знаний по химии показал: у 25 студентов — критический уровень (меньше 10 правильных ответов из 15 вопросов теста); у 14 студентов — достаточный (от 10 до 13 правильных ответов); у 3 студентов — оптимальный (14 и 15 правильных ответов их 15).

По результатам вопроса «Выберите какие методы обучения для Вас наиболее предпочтительны: *пассивные* (в которых доминирующая роль отводится преподавателю, студент — пассивный слушатель); *активные* (в которых преподаватель-студент равноправные участники образовательного процесса, постоянно находятся во взаимодействии); *интерактивные* (в которых студенты взаимодействуют не только с преподавателем, но и друг с другом)» преимущественными оказались интерактивные (39%) и активные (32%) методы обучения. При этом, исходя из следующих вопросов анкеты, наиболее часто в обучении со студентами преподаватели используют активные (48%) и пассивные (43%) методы обучения. При этом наиболее эффективными методами участники анкетирования считают интерактивные (52%) и активные (43%).

На вопрос «Как предпочтительно Вы усваиваете и перерабатываете информацию [2,4]: аудиально, визуально или кинестетически (в практической деятельности)?» большинство отметили, что используют смешанные каналы восприятия, в основном предпочитая визуальный -48% и кинестетический -43%.

Большинство студентов это 57% выберут работу в парах на занятиях, 27% работу индивидуально и только 17% (это 7 респондентов) работу в группе.

В ходе изучения дисциплины «Общая химия, биоорганическая химия» 12 лекционных занятий. На вопрос «Выберите наиболее предпочтительные для Вас в обучении химии: 1) традиционная лекция; 2) проблемная лекция; 3) лекция с запланированными ошибками; 4) лекция пресс-конференция». Большинство высказались за традиционную лекцию — 45%. Проблемную лекцию выбрали 33 %, хотели бы лекцию пресс-конференцию 13%, а лекцию с запланированными ошибками только 9%.

Наиболее предпочтительными на семинарских занятиях оказались: объяснение (43%); коллективная мыслительная деятельность (17%); рассказ (15%); эвристическая беседа (13%); просмотр видеофильмов (7%); экскурсии (5%).

В большинстве случаев (62%) проведение реального химического эксперимента в виде поисковой лабораторной работы лучше по сравнению с практической работой (когда студентам предлагается делать эксперимент как закрепление знаний и умений) 38%.

Важная роль в преподавании дисциплины «Общая химия, биоорганическая химия» отводится самостоятельной работе [1,5,6,7]. По предпочтениям виды самостоятельной работы распределились следующим образом: самостоятельная работа с учебной литературой (14%); работа с учебником на занятии с преподавателем (51%); работа с нейросетью (5%); работа с традиционными Интернет-ресурсами (22%); работа на платформе MOODLE (8%).

На вопрос «Выберите наиболее предпочтительный метод для Вас в обучении химии: коллоквиум; дискуссии; деловые игры; учебные игры; действия по инструкции; анализ конкретных ситуаций; решение задач». Были отмечены по частоте встречаемости: 1 — коллоквиумы; 2 — анализ конкретных ситуаций и 3 — учебные игры.

На вопрос «Выберите наиболее приемлемый для Вас вариант тестирования: тестирование на компьютере; тестирование на «бумаге». 64% — выбрали тестирование на «бумаге», объясняя это знакомым форматом и возможностью быстро исправить ошибки.

Студенты, выбравшие тестирование на компьютере (36%), отметили из плюсов быстрое получение результатов.

Интересен ответ на вопрос «Какие из этих методов Вы бы не хотели, в обучении?». По частоте встречаемости ответов: на 1 месте — коллоквиум (предполагаем, что многих испугало новое слово); на 2 — самостоятельная работа с учебником (по нашему суждению, данный метод кажется студентам скучным); на 3 — лекция с ошибками (Скорее всего студенты не хотят контрольной функции такой лекции).

Результаты анкетирования позволяют сделать следующие выводы.

1. Большинство респондентов медико-профилактического факультета — это студенты 18 лет, поступившие в университет сразу после школы по результатам сдачи ЕГЭ по химии (78,6%).

2. Преимущественно усваивают и перерабатывают информацию участвовавшие в анкетировании студенты: визуально (зрительно) или кинестетически (в практической деятельности).

3. Большинство студентов выберут на занятиях работу в парах. А работе в группах предпочтут работу индивидуально.

4. Наиболее эффективными и предпочтительными респонденты считают интерактивные и активные методы обучения.

5. При выборе вида лекции большинство высказались за традиционную лекцию.

6. Наиболее предпочтительными на семинарских занятиях при усвоении знаний оказались по встречаемости: 1 — объяснение; 2- коллективная мыслительная деятельность; 3- рассказ. Наиболее предпочтительными на семинарских занятиях при закреплении знаний были отмечены по частоте встречаемости: 1 — коллоквиумы; 2 –анализ конкретных ситуаций и 3 — учебные игры.

7. Из видов реального химического эксперимента преимущество студенты отдали поисковой лабораторной работе.

8. Фаворитом при выборе вида самостоятельной работы оказалась работа с учебником на занятии с преподавателем (51%).

9. Наиболее предпочтительным вариантом контроля знаний в виде тестирования выбрано тестирование на «бумаге».

10. На вопрос «Какие бы из этих методов Вы не хотели бы, чтобы они были в обучении?» по частоте встречаемости: на 1 месте — самостоятельная работа с учебником; 2 — лекция с ошибками; 3 — просмотр видео.

Данное анкетирование способствовало выявлению специфики контингента студентов, повышению их интереса к предмету, а внедрение в практику выявленных предпочтений в методах обучения поспособствует увеличению мотивации студентов и лучшему усвоению знаний.

Список литературы

1. Витязева О.В., Наумова Л.А. Применение реверсивной образовательной технологии в условиях отмены дистанционного обучения // Мат-лы XI международной УМК «Инновации в образовании» (Краснодар, 24 марта 2021 г.) / ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; ред.кол.: Т.В. Гайворонская и др. Краснодар, 2021. С. 87-90.

2. Иванова И.С., Пак М.С. Адаптивное обучение химии в современной школе: научно-практическое пособие. СПб: РГПУ им. А.И. Герцена, 2008. 47 с.

3. Иванова И.С., Попов А.С., Гайковская Л.Б. Балльно-рейтинговая система оценивания учебных достижений обучающихся медико-профилактического факультета по дисциплине «Общая химия, биорганическая химия»: соответствие рейтингового балла ответу на экзамене // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 4. С. 10. DOI 10.17513/spno.32720.

4. Иванова И.С. Методика адаптивного обучения химии в вечерней школе: специальность 13.00.02 «Теория и методика обучения и воспитания (по областям и уровням образования)»: дис. на соиск.уч.ст. к. п. н. СПб., 2005. 148 с.

5. Лямин А.Н. Интегральные познавательные задания в обучении студентов химии в медицинском университете // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сб. н. тр. 2-й ВНКП с межд. уч., СПб, 02–03 декабря 2021 года. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. С. 308–317.

6. Иванова И.С., Попов А.С. Организация и мониторинг самостоятельной работы студентов по химии с использованием электронных средств обучения // Информационные технологии в

современном инженерном образовании: мат-лы межвузовской НПК, Петергоф, 15.04. 2020. СПб: Военный институт (ЖДВ и ВОСО), 2020. С. 97–101.

7. Стихова А.М., Трудникова Н.М., Фадеев Г.Н. Самостоятельная работа студентов в условиях дистанционного обучения // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й ВНК с междун. уч., СПб, 02–03 декабря 2021 года. СПб: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. С. 345–349.

УДК 541

Козлова-Козыревская А.Л.

Белорусский государственный педагогический университет

им. Максима Танка

Минск, Беларусь

Kozyrevskaya@tut.by

**ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ПРЕПОДАВАТЕЛЯ И УЧАЩИХСЯ НА ОСНОВЕ
ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ В ВУЗЕ**

Информационные технологии способствуют реализации основных концептуальных идей и достижению поставленных целей в области современного образования. Одним из необходимых условий их использования является готовность педагога к применению информационных технологий в своей деятельности, при обучении химии в том числе.

Ключевые слова: химия, педагогическое взаимодействие, информационно-коммуникационные технологии, обучение.

Kozlova-Kozyrevskaya A.L.

Belarusian State Pedagogical

Maxim Tank University

Minsk, Belarus

**ORGANIZATION OF PEDAGOGICAL INTERACTION BETWEEN
TEACHER AND STUDENTS BASED ON INFORMATION AND
COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN THE PROCESS OF
TEACHING CHEMISTRY AT A UNIVERSITY**

Information technologies contribute to the implementation of basic conceptual ideas and the achievement of set goals in the field of modern education. One of the necessary conditions for their use is the teacher's readiness to use information technologies in their activities, including when teaching chemistry.

Keywords: *chemistry, pedagogical interaction, information and communication.*

Профессиональная компетентность педагога — это единство его теоретической и практической готовности к осуществлению педагогической деятельности, характеризующей его профессионализм [1]. Исходя из этого, мы можем предположить, что готовность преподавателя к учебному процессу — это состояние, побуждающее его к деятельности на момент её начала, выраженное наличием трех компонентов: информационного, операционального и мотивационного [2]. Практическая готовность определяется его конкретной деятельностью, её результативностью. Единство теоретической и практической готовности педагога к осуществлению педагогической деятельности в итоге определяет общий результат реализации этой готовности.

Нас интересует, в первую очередь, информационная компетентность педагога и ее следует рассматривать в качестве результата, констатирующего профессиональное состояние преподавателя на момент завершения определенного периода его деятельности [3]. Таким образом, предлагается рассматривать компетентность педагога, как содержащуюся в профессиональном образовательном стандарте совокупность требований к образованию педагога, определяющую направления формирования его теоретической и практической профессиональной готовности к осуществлению педагогической деятельности с использованием информационно-коммуникационных технологий в области изучения химии.

Как показало исследование, использование информационно-коммуникационных технологий на своих занятиях по химии для многих преподавателей имеет часто неорганизованный и спонтанный характер. Это связано с тем, что не все преподаватели на достаточном уровне владеют информационными технологиями, а

также с тем, что не все учреждения образования имеют необходимое базовое информационное оснащение.

По мере внедрения информационных технологий в образовательный процесс, возрастает готовность педагогов к использованию указанных технологий [4]. Условием дальнейшего развития этого процесса должно быть упорядочивание, осознанность и системность использования педагогом информационных технологий в обучении химии. Понимание педагогом возможностей и путей использования информационно-коммуникационных технологий в своей деятельности, по сути дела является началом его профессионального подхода к решению этой проблемы посредством перехода от состояния готовности к деятельности, к её последующей реализации на практике, закрепляющей достигнутый уровень профессионализма педагога [5].

С целью изучения вышеуказанных уровней готовности преподавателей химии к использованию информационно-коммуникационных технологий в учебном и внеучебном процессе нами было проведено анкетирование преподавателей государственного учреждения образования БГПУ им. М. Танка, а также студентов 4 курса, которые в скором времени станут будущими учителями. В исследовании приняли участие 30 человек.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту использования сети интернет
2. Выявить частоту посещения интернета в образовательных целях.
3. Выявить, какие учебные пособия в электронном виде используются преподавателями.
4. Выявить, как часто преподаватели используют информационно-коммуникационные технологии на занятиях по химии и во внеурочное время.

Педагогам и студентам было предложено ответить на вопросы анкеты.

По результатам опроса было получены следующие данные. Выявлено, что 90% (27 человек) пользуются интернетом каждый день, 10% (3 человека) — через один-два дня (рис. 1).



Рис. 1. Использование интернета преподавателями и студентами в повседневной жизни

В образовательных целях интернет используют 80% (25 человек), и используют редко или почти никогда 20% (5 человек), в основном это люди постарше, так как недостаточно хорошо владеют компьютером или телефоном (рис. 2).



Рис. 2. Использование интернета в образовательных целях преподавателями

Электронные учебные пособия используют 68% (13 человек), остальные 32% (17 человек ограничиваются учебными пособиями, предусмотренными в программе (рис. 3).



Рис. 3. Использование электронных учебных пособий преподавателями и студентами

Аудио- и видеоматериалы, презентации на занятиях и e-mail или viber во внеурочное время используют 88 % (27 человек), а остальные 12% (3 человека) недостаточно подготовлены к использованию информационных технологий на занятиях и во внеурочное время (рис. 4).

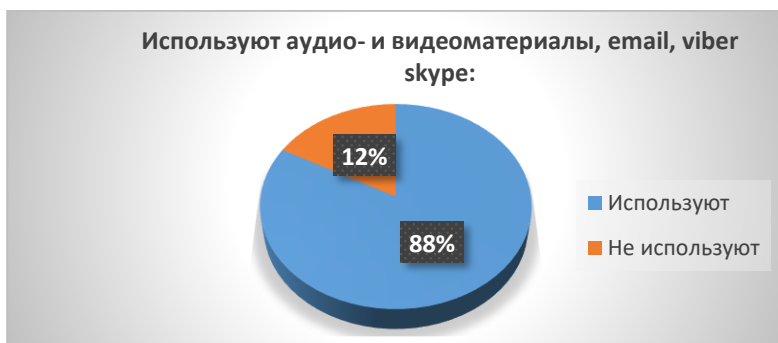


Рис. 4. Использование на занятиях аудио- и видеоматериалов, презентации и e-mail или Viber во внеурочное время

Результаты тестирования показали, что преобладает продуктивный уровень готовности, почти каждый преподаватель владеет компьютером на достаточном уровне и может применять

информационно-коммуникационные технологии на занятиях по химии. Но есть те, которые слабо владеют компьютером и любым средством информационных технологий. И поэтому для этого разрабатываются специальные методики и программы обучения информационно-коммуникационным технологиям преподавателей, которые обеспечивают приобретение практических навыков работы с компьютером, а именно такими программами и ресурсами, как: MS Office, MS PowerPoint, использование интернета и поиск нужной информации, использование учебных пособий в электронном виде, создание мультимедийных проектов и др.

Также для успешного использования информационных технологий на занятиях по химии необходимо, чтобы в предметных кабинетах было установлено современное оборудование. Если все условия будут соблюдены и учителя будут владеть компьютером хотя бы на базовом уровне, процесс обучения перейдет на совсем другой уровень и возможности станут шире.

Показано, что применение информационно-коммуникационных технологий в учебном процессе позволяет моделировать объекты, процессы и явления, способствует формированию умений обработки информации при работе с компьютерными каталогами и справочниками, гарантирует самоподготовку обучающихся также оценку их знаний, формирует культуру учебной деятельности, увеличивает результативность преподавания, а также заинтересованность обучающихся к исследованию объекта, помогает совершенствовать различные формы и способы преподавания.

Применение компьютерных моделей позволяет не только повысить наглядность процесса обучения и интенсифицировать его, но и кардинально изменить этот процесс.

Развитие информационно-коммуникационных технологий, применение компьютеров в образовательном процессе способны открывать новые возможности в области преподавания химии [6]. Они могут стимулировать учебную деятельность и творческие способности студентов. В определенный момент работа в системе информационных технологий может стать для человека основным видом деятельности как личной, так и профессиональной.

Эффективное грамотное использование информационно-коммуникационных технологий в образовательном процессе вуза может способствовать развитию творческих способностей обучающихся.

Список литературы

1. Аверин В.А. Психология детей и подростков: учебное пособие. 2-е изд. Изд-во Михайлова. 1998. С. 115–116.

2. Антонова И. М., Зубов Ю. С. Информационная культура личности как новая учебная дисциплина и новое направление культурологических исследований // Информатизация и проблемы гуманитарного образования: тез. докл. междунар. науч. конфер. Краснодар-Новороссийск, 14–15 сент. 1995 г. Краснодар. 1995. С.6–8.

3. Горбунова Л. И., Субботина Е. А. Использование информационных технологий в процесс обучения / Молодой ученый. 2013. №4. С. 544-547. URL <https://moluch.ru/archive/51/6685/> (дата обращения: 24.07.2024)

4. Дворкина М. Я Библиотечное обслуживание: Теоретический аспект / МГИК. М., 1993. 39 с.

5. Дулатова А. Н., Зиновьева Н. Б. Информационная культура личности: учеб. пособие / Краснодар: КГУКИ. 2005. –208 с.

6. Захарова И. Г. Информационные технологии в образовании: учеб. Пособие для студ. высш. учеб. Заведений. 6-е изд., стер. М.: Издательский центр «Академия». 2010. С. 29–50.

УДК 61:546:378.147

Литвинова Т.Н., Литвинова М.Г.

Кубанский государственный медицинский университет

Краснодар

tnl_2000@inbox.ru

АКТУАЛЬНОЕ МЕТОДИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ ХИМИИ СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Химия изучается на первом курсе в период адаптации студентов к особенностям обучения в медицинском вузе. Методическое обеспечение изучения курса химии как химии живого является весьма актуальным. Разработан учебно-методический комплекс, нацеленный на достижение освоения

студентами сложного профессионально направленного курса химии. Приведены примеры методических материалов.

Ключевые слова: химия живого, учебный процесс, методическое обеспечение.

T.N. Litvinova, M.G. Litvinova
Kuban State Medical University
Krasnodar

CURRENT METHODOLOGICAL SUPPORT FOR THE STUDY OF CHEMISTRY BY STUDENTS OF A MEDICAL UNIVERSITY

Chemistry is studied in the first year, during the period of adaptation of students to the peculiarities of studying at a medical university. Methodological support for the study of chemistry as chemistry of live is very relevant. An educational and methodological complex has been developed. It aims at mastering complex professionally oriented chemistry course by students. Examples of methodological materials are given.

Keywords: *chemistry of live, educational process, methodological support.*

Химическая подготовка студентов медицинского вуза занимает особое место в системе подготовки будущих врачей, так как является фундаментом для освоения и понимания физиологии, фармакологии, молекулярной медицины в целом, современных методов диагностики, лечения. Очень верно отмечено академиком А.Л. Бучаченко: «Современная химия — это фундаментальная система знаний об окружающем мире, основанная на богатом экспериментальном материале и надежных теоретических положениях» [1].

Химия в медицинском вузе объединяет избранные разделы общей, биоорганической, физической, коллоидной и аналитической химии, имеющие существенное значение для формирования естественнонаучного мышления будущих врачей. Важность химического образования для студентов-медиков раскрыта нами [2] и другими учеными-методистами.

Сегодня общество предъявляет новые требования к подготовке специалистов медицинского профиля, поэтому требуется модернизация, как системы здравоохранения, так и системы медицинского образования [3–6 и др.]

Химию студенты медицинского вуза изучают на первом курсе, т.е. в период адаптации к вузовской системе обучения. Кроме того, следует отметить развитие «клипового мышления» у современной молодежи, что характеризуется отсутствием способности к анализу, логике, умению выделять главное, устанавливать причинно-следственные связи; преобладанием кратковременной памяти и т.д. [7 и др.].

Поэтому методическое сопровождение изучения курса химии как химии живого является весьма актуальным.

Учебный процесс включает лекции и практические занятия с лабораторным практикумом. Лекции сопровождаются презентациями в формате PowerPoint с активной визуализацией учебного материала, включением виртуальных опытов по химии, расчетных и ситуационных задач с разбором, пояснениями или созданием «интриги» для самостоятельного размышления и поиска ответа. Например: при изучении осмоса мы используем виртуальный опыт (рис. 1), демонстрирующий явление осмоса и возникновение осмотического давления.

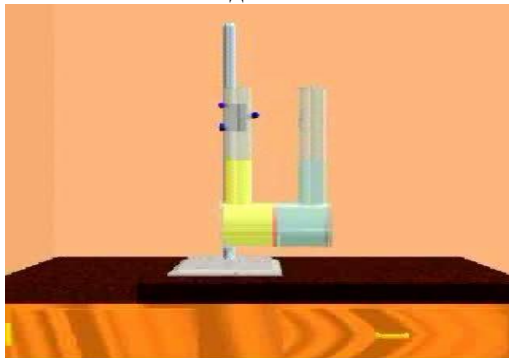


Рис. 1. Осмос, осмотическое давление

На лекции, посвященной кислотно-щелочному балансу в организме человека, мы рассказываем о применении «сухих» ванн в медицинской практике (рис. 2) и предлагаем задание для самостоятельного решения: «Почему “сухие” углекислые ванны, когда происходит насыщение организма человека углекислым газом, улучшают оксигенацию тканей, оказывают влияние на увеличение количества доставляемого в ткани O_2 ?».



Рис. 2. Процедура «сухие» ванны

Разработанный учебно-методический комплекс включает:

1) тематическое планирование лекций и занятий для лечебного, педиатрического, стоматологического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов;

2) учебные задания с методическими указаниями для студентов всех факультетов с учетом их профиля;

3) химический практикум, соответствующий программе и тематическому плану по химии;

4) учебник Литвиновой Т.Н., Хорунжего В.В. «Химия. Основы химии для студентов медицинского вуза», материал которого изложен с учетом современных требований [8],

5) учебно-методические пособия по разным темам курса химии, задачник по общей химии [9];

6) раздаточный материал, собранный в одну папку, которая выдается студентам на каждом занятии и включает набор расчетных формул по темам, справочных таблиц, формул органических веществ (необходимый минимум), схем;

6) тестовые задания (около 3000, электронный и печатный варианты);

7) набор лекционных презентаций курса химии.

На сайте (www.ksma.ru) Кубанского государственного медицинского университета на странице кафедры фундаментальной и клинической биохимии размещаются учебно-методические материалы для студентов, справочные данные, а

также тестовый контроль. Портал дистанционного электронного обучения является компонентом электронной информационно-образовательной среды вуза (собственный портал электронного обучения на платформе Moodle.mds.ksma.ru), который предназначен для накопления, систематизации, хранения и использования электронных образовательных ресурсов. На портале предоставляется доступ авторизованным пользователям к учебным и методическим разработкам. На этой базе реализуется система сетевого обеспечения студентов не только учебно-методическими материалами, а также тестами. Это позволяет студентам работать с презентациями, видеоматериалами, тестовыми заданиями как в онлайн-режиме, так и в удобное для них время. Имея доступ к учебно-методическим материалам, студенты всех факультетов могут использовать их для выполнения домашних заданий, подготовки к текущему контролю и итоговым контрольным работам.

Тестовый контроль мы проводим либо на занятии (студенты со своего смартфона заходят на платформу и отвечают за установленное время на тестовые задания), либо, если на занятии не осталось времени для тестирования, студенты в установленные сроки проходят его в удобное для них внеаудиторное время. Иногда преподаватель может заменить компьютерное тестирование на письменное, тогда студенты отвечают на билеты с тестовыми заданиями с обязательной аргументацией выбора ответа.

Приведем вариант билета для текущего контроля.

Билет № _____

1. Основные буферные системы содержат _____.

Приведите пример.

2. Гемоглобиновая буферная система действует:

- а) в плазме крови
- б) в плазме крови и во внутренней среде эритроцитов
- в) во внутренней среде эритроцитов
- г) во внеклеточной жидкости

3. К фосфатной буферной системе $\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ прибавили щелочь:

а) концентрация H_2PO_4^- уменьшается, концентрация HPO_4^{2-} увеличивается

б) концентрация H_2PO_4^- увеличивается, концентрация HPO_4^{2-} уменьшается

в) концентрации компонентов увеличиваются одинаково

г) обе концентрации не меняются

4. Значение рН плазмы крови в норме составляет _____.

5. При гипервентиляции легких наблюдается:

а) ацидоз, рН мочи уменьшается

б) алкалоз, рН мочи уменьшается

в) ацидоз, рН мочи увеличивается

г) алкалоз, рН мочи увеличивается

6. При добавлении к 500 мл буферного раствора 20 мл 0,1 н. раствора HCl значение рН изменилось на 0,2. Рассчитайте буферную емкость по кислоте (моль/л). Что такое буферная емкость?

Нами разработаны тестовые задания для проверки сформированных компетенций, например:

1. Чем объясняется повышение скорости биохимической реакции при введении в систему фермента?

а) уменьшением энергии активации

б) уменьшением средней кинетической энергии молекул

в) увеличением энергии активации

г) уменьшением числа столкновений молекул

2. Концентрация вещества в растворе — это величина, измеряемая количеством растворенного вещества в:

а) определенном объеме раствора

б) определенной массе раствора

в) определенном количестве растворителя

г) определенном объеме растворителя

д) определенной массе растворителя

3. Примером восстановления альдегидов водородом в организме человека является реакция восстановления:

а) ацетата до этанола

б) сукцинил-КоА до сукцината

в) глицеральдегида до глицерина

г) глутамата до альфа-кетоглутарата

Для развития логического мышления как основы клинического мы используем постоянное установление причинно-следственных

связей, решение разнохарактерных и разноуровневых задач с обязательной оценкой результата.

При изучении модуля «Основы общей химии» на каждом занятии студенты решают расчетные задачи, например:

1. При внутренних кровоизлияниях (легочных, желудочно-кишечных), а также для усиления диуреза внутривенно вводят от 5 до 20 мл 10% раствора NaCl ($\rho=1,071$ г/мл, $i=1,87$). Рассчитайте осмотическое давление этого раствора и определите, каким он будет по отношению к плазме крови ($t=37^\circ\text{C}$).

2. Растворы хлорида кальция с массовой долей 5–10% используется в качестве противоаллергического, противовоспалительного, гемостатического и дезинтоксикационного средства. Рассчитайте ионную силу раствора и активность ионов кальция в его 5% растворе ($\rho=1,0835$ г/мл). Оцените результат. Что такое ионная сила раствора? Чему равна ионная сила плазмы крови?

3. При сахарном диабете в организме происходит интенсивное образование кислотных продуктов метаболизма, что вызывает сдвиг активной реакции крови в кислую сторону (ацидоз). При снижении на длительное время pH крови до 7,0 может наступить угрожающее для жизни состояние. Рассчитайте, при каких соотношениях компонентов буферных систем карбонатной $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ и фосфатной $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ pH крови становится равным 7,0. Использовать значение рК при физиологических условиях.

4. После осаждения BaSO_4 , который использовали при рентгеноскопии, осталось 1,5 л насыщенного раствора при $t=25^\circ\text{C}$. Вычислить массу BaSO_4 в этом растворе. Объясните, почему в качестве рентгеноконтрастного вещества в медицине применяют сульфат бария, а не карбонат бария, также малорастворимый? Почему не используют хлорид бария?

При изучении основ биоорганической химии мы акцентируем внимание на связи электронного строения биологически важных соединений с их свойствами, функциями. Например, сопоставьте реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения: а) метаналю, этаналю и пропаналю; б) этаналю и пропанона(ацетона); в) ацетальдегида и хлоралю; г) пропаналю и 2-

хлорпропаналя. Какое биологическое значение имеют эти соединения?

Изданный учебник «Химия. Основы химии для студентов медицинского вуза», материал которого изложен с учетом современных требований [8], лекционные презентации, доступные студентам в режиме реального времени и дистанционно, методические разработки к каждому занятию, фонд оценочных материалов и др. позволяют использовать разнообразие форм, методов и средств обучения, в том числе, ИКТ и ЦОР.

Список литературы

1. Бучаченко А.Л. Химия на рубеже веков: свершения и прогнозы / А.Л. Бучаченко // Успехи химии, 1999, т. 68. № 2. С. 99–118.

2. Литвинова Т.Н. Формирование химических компетенций студентов медицинского вуза — путь к профессионализму / Т.Н.Литвинова / «Современные педагогические технологии в преподавании предметов естественно-математического цикла» [Текст]: сборник научных трудов. Ульяновск: УЛГПУ им. И.Н.Ульянова, 2017. С. 44–47.

3. Липанова Л.Л. Подготовка медицинских и педагогических кадров для осуществления гигиенического обучения и воспитания детей / Л.Л. Липанова, Г.М. Насыбуллина, Н.Л. Хачатурова, А.С.Гончарова // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2018. Том 15. № 3. С. 503-510

4. Митрофанова, К. А. Компетентностный подход в медицинском образовании: опыт зарубежных исследователей / К.А. Митрофанова // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2015. № 3 (19). С. 167–171.

5. Митрофанова К.А. Интегративный подход как основа обучения в медицинском вузе / К. А. Митрофанова Современные тенденции развития педагогических технологий в медицинском образовании: сб. ст. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Красноярск, 7-8 февр. 2018 г.) / гл. ред. С. Ю. Никулина. Красноярск: тип. КрасГМУ, 2018. 483 с. (Вузовская педагогика).

6. Литвинова Т.Н. Роль и место химического компонента в структуре профессиональных компетенций будущего врача // Актуальные проблемы химического образования в средней и

высшей школе: сборник научных статей / под ред. А.П. Солодков и др. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. С. 202–204.

7. Эльбекийн К.С. и др. Особенности клипового мышления современного студента / К.С. Эльбекийн, Е.В. Пажитнева, Е.В. Маркарова, А.Б. Муравьева / Материалы региональной межвузовской учебно-методической конференции с международным участием «ИННОВАЦИИ В ОБРАЗОВАНИИ» (г. Краснодар, 22 марта 2017 года) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 4 (1). С. 289–292.

8. Литвинова Т.Н., Хорунжий В.А. Химия. Основы химии для студентов медицинского вуза: учебник. СПб: Лань, 2023. 532 с.

9. Литвинова Т.Н. Общая химии: задачи с медико-биологической направленностью. 2014. 319 с.

УДК 372.854:37.02:373.51

Лямин А.Н.

Кировский государственный медицинский университет

Киров, Кировская область

lyamin.lyaminchemistry2015@yandex.ru

**ИНТЕГРАТИВНО-ГУМАНИТАРНАЯ МОДЕЛЬ ОБУЧЕНИЯ
ХИМИИ АБИТУРИЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

Статья посвящена актуальной проблеме обучения химии учащихся в системе довузовской подготовки. В статье представлена интегративно-гуманитарная модель обучения химии учащихся центра довузовской подготовки в медицинском университете и рассмотрены дидактические компоненты предложенной модели.

Ключевые слова: *интегративно-гуманитарная модель обучения, нокологический дидактический подход, аксиологический дидактический подход, системно-деятельностный дидактический подход, компетентностный дидактический подход.*

Lyamin A.N.

Kirov State Medical Universit

Kirov region, Kirov

INTEGRATIVE-HUMANITARIAN MODEL OF CHEMISTRY TRAINING FOR MEDICAL UNIVERSITY APPLICANTS

The article is devoted to the urgent problem of teaching chemistry to students in the pre-university training system. The article presents an integrative-humanitarian model for teaching chemistry to students of the pre-university training center at a medical university and considers the didactic components of the proposed model.

Keywords: *integrative-humanitarian model of education, noxological didactic approach, axiological didactic approach, systemic-active didactic approach, competence didactic approach.*

Образование — то, что остаётся после того,
когда забывается всё, чему учили.
Альберт Эйнштейн

В настоящее время преподаватели химических дисциплин медицинских университетов отмечают у студентов первого и второго курсов значительные затруднения в освоении курса общей, неорганической и органической химии. Эта проблема возникает на фоне успешного освоения абитуриентами школьного курса и высоких баллов выполнения ими ЕГЭ по химии. Ядро данного противоречия, по-видимому, заключается в постановке цели и организации продуктивной учебной деятельности при подготовке по химии абитуриентов медицинского университета.

Поставленная цель успешного выполнения ЕГЭ по химии и поступления абитуриента в медицинский университет часто реализуется преподавателем декларативным изложением учебного материала и использованием им алгоритмизированных приёмов выполнения конкретных заданий, что ведёт к механическому заучиванию большого массива информации учащимися. В результате будущие студенты не владеют простейшими закономерностями химии, не могут прогнозировать свойства веществ и не понимают их значение, а, следовательно, и не видят смыслы химического образования в будущей профессиональной деятельности, что ведёт к угнетению мотивов понимания и изучения химии, и преобладанию мотива в процессе обучения любым способом избавиться от этой нагрузки с меньшими затратами.

Поставленная цель подготовки будущего успешного студента требует понимания, что изучение химии не самоцель, а важность части целого — профессиональной компетенции специалиста медицинского профиля. В этих условиях особый смысл приобретает совместная деятельность преподавателя и учащихся, направленная на развитие у абитуриентов устойчивых мотивов освоения химических знаний и умений, овладения учебными действиями через осознание личностно-значимых смыслов химического образования как профессиональной и культурной ценности (табл. 1) [1].

Таблица 1

Традиционное и инновационное обучение химии в системе довузовской подготовки в медицинском вузе

<i>Ключевые признаки</i>	<i>Традиционное обучение (экстенсивное)</i>	<i>Инновационное обучение (интенсивное)</i>
<i>Идея</i>	Предметные знания и умения; потенциальная возможность успешного выполнения КИМов ЕГЭ	Индивидуально-ценностные смыслы познания и понимания природы человека; фундаментализация обучения химии
<i>Цель</i>	формальные знания и алгоритмы типовых заданий; определяющий вопрос «Как?»	Системные ценностные знания, метапредметные умения, УУД, интегральный стиль мышления; определяющий вопрос «Зачем?»
<i>Методология и технология</i>	Формально-логические методы познания; декларативное изложение учебного материала	Интеegrативно-гуманитарные методы познания; ценностно-смысловое изложение учебного материала посредством создания образов в профессиональном контексте
<i>Задачи</i>	Однозначность решения	Вариативность решений
<i>Критерии качества</i>	Однозначность, отметка	Вариативность, оценка, самооценка

Интеegrативно-гуманитарная модель обучения химии представляет собой интегральные компоненты-блоки, которые

интегрируются в процессах обучения и учения в целостное образование (см. рис. 1).

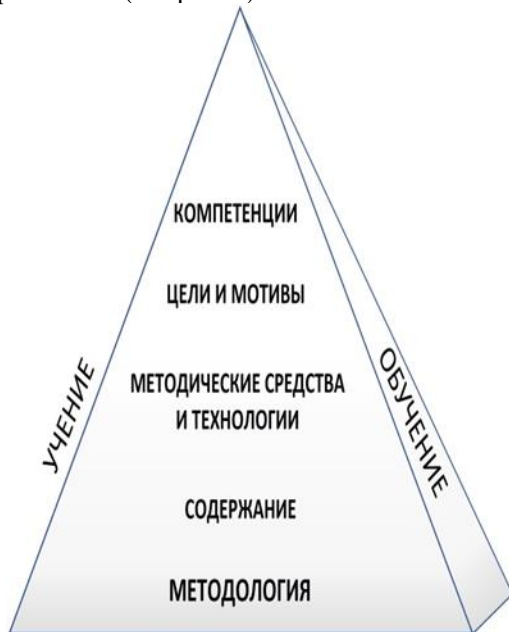


Рис. 1. Интегративно-гуманитарная модель обучения химии

В основе модели лежит интеграция естественно-научных и гуманитарных компонентов, обеспечивающая допрофессиональную компетентность абитуриентов как интегральное выражение образовательных компетенций (структурированные функциональные системные знания, метапредметные умения, универсальные учебные действия, информационная и естественно-научная грамотность, индивидуально ценностные смыслы и мотивы учения, опыт творческой деятельности и самообразование и др.). Все компоненты-блоки интегрируются в процессе интерактивной продуктивной деятельности преподавателя и учащихся посредством внутрипредметной интеграции, междпредметной интеграции и методологического синтеза.

Методологический блок является базовым, пронизывает всю модель и представляет синтез ноксологического,

аксиологического, системно-деятельностного и компетентностного дидактических подходов (см. рис. 2).

Отбор и структурирование содержания курса подготовки по химии обеспечивает ноксологический подход (по М. Пак) — методологический подход, представляющий совокупность общих принципов, научных представлений (законов, аксиом) и системы методических средств в процессе описания, изучения, проектирования, прогнозирования, преобразования объектов с целью обеспечения безопасности человека, общества и природы;

Цели и мотивы подготовки по химии обусловлены аксиологическим подходом. В основе используемых технологий обучения и методических средств лежит системно-деятельностный подход, обеспечивающий направленность обучения на конкретный результат. Результат обучения определяется компетентностным подходом, акцентирующем внимание на результате образования, как способности действовать в различных ситуациях.



Рис. 2. Методологический компонент-блок

Содержательный блок представляет внутрипредметную интеграцию, межпредметную интеграцию и методологический синтез инвариантных и вариативных модулей на базе принципов ноксологии: принцип существования внешних негативных воздействий на человека и природу; принцип антропоцентризма; принцип природоцентризма; принцип возможности создания

качественной техносферы; принцип выбора путей реализации безопасного техносферного пространства; принцип отрицания абсолютной безопасности; принцип достижения безопасности (развитие человека, совершенствование техники и технологий, применение защиты, ослабление социальной напряжённости неизбежно приведут к повышению защищённости от опасностей) (рис. 3).

Инвариантные модули обеспечивают химическую содержательную базу будущего студента, а вариативные модули придают ценностные смыслы, «очеловечивают» изучаемый материал, т.е. отвечают на вопрос — «зачем это нужно». Принципы ноксологии определяют точки интеграции модулей и формируют у учащихся интегральное свойство личности — готовность к комплексной безопасной жизнедеятельности. Весь теоретический учебный материал рассматривается на реальных конкретных веществах, имеющих непосредственное отношение к бытовой и профессиональной деятельности.



Рис. 3. Содержательный компонент-блок

Технологический блок представляет синтез дидактических модулей посредством создания стимуляционно-мотивирующих ситуаций (см. рис. 4).

Стимуляционно-мотивирующая ситуация — целенаправленно вызванное высокоэмоциональное состояние ученика, детерминирующее личностно-ценностные смыслы удовлетворения собственных желаний, потребностей, стремлений, направленных на достижение образовательных целей (рис. 5).



Рис. 4. Технологический компонент-блок



Рис. 5. Стимуляционно-мотивирующая ситуация

Оптимальными способами создания стимуляционно-мотивирующих ситуаций в процессе обучения химии являются интегративный химический эксперимент и интегральные познавательные задания [2, 3] (рис. 6, 7).



Рис. 6. Интегративный эксперимент



Рис. 7. Интегральное познавательное задание

Заслуживает внимания опыт кафедры клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В. В. Соколовского СЗГМУ им. И. И. Мечникова по разработке и использовании в практике обучения ситуационных задач по химии как активного метода обучения химии [4].

Мотивационно-целевой блок представляет синтез цели и мотивов учебной деятельности. Эффективное использование стимуляционно-мотивирующих ситуаций в процессе обучения в отличие от информационно-декларативного разъяснения детерминирует интринсивную мотивацию ученика — процесс формирования мотива при опоре на внутренние факторы, а это, в свою очередь, ведёт к тому, что мотив решения возникшей проблемы совпадает с целью изучения химии, т.е. происходит сдвиг мотива на цель — процесс, характеризующийся тем, что изначальный мотив изменяется в ходе выполнения действия. Такое происходит, когда деятельность, которая нам не нравится вначале, постепенно начинает наполняться особым (иным) смыслом и в результате возникает потребность заниматься этой деятельностью [5]. Важно, чтобы решение текущей ситуации на занятии ставило проблему для создания следующей, определяющей тему следующего занятия и т.д. В этом заключается принцип цикличности, позволяющий развивать мотив учебных достижений.

Результативно-оценивающий блок образовательных компетенций представляет синтез специальных, базовых и допрофессиональных компетенций как результат разноуровневой интеграции химических, естественно-научных и гуманитарных знаний (рис. 8).



Рис. 8. Результативно-оценочный компонент-блок компетенций

Контрольно-учетный этап традиционно включает промежуточный контроль в форме заданий, моделирующих реальную жизненно значимую ситуацию и предполагающих многозначность выбора и вариативность ответа, и итоговый контроль в формате ЕГЭ по химии, служащий репетиционным вариантом итогового государственного экзамена. Целью промежуточного контроля служит не столько сам результат обучения, сколько способы его получения: дифференциация, анализ, синтез, обобщение и представление результата. Такие работы оптимально проводить с полным доступом к информационным ресурсам, что формирует у учащегося понимание и ценность информационной грамотности. Химическая грамотность медицинского работника определяется не столько объемом выученной информации из области химии сколько

умением специалиста быстро получить необходимую химическую информацию, оценить её на предмет возможности использования и совершить грамотные действия по её применению.

Таким образом, ценность имеют не «выученные знания», а способность человека в нужный момент актуализировать их и эффективно использовать, т.е. важны «знания в действии», что определяет функциональную грамотность специалиста.

Представленная интегративно-гуманитарная модель реализуется при обучении химии в центре довузовской подготовки Кировского ГМУ Минздрава России, т.к. одной из ведущих задач центра является начальное введение абитуриента в профессию и внутренняя мотивация его продолжения образования в данном университете, в связи с чем прилагаются усилия для развития способности учащегося к самообразованию и готовности его к обучению в медицинском университете.

Список литературы

1. Лямин, А.Н. Оптимизация обучения студентов химии в медицинском университете и преемственность довузовской подготовки школьников. Текст: электронный // Актуальные вопросы подготовки современных медицинских кадров: мат-лы межрегион. уч.-метод. конференции 18 мая 2023 г. / под ред. Е.Н. Касаткина, Н.С. Семено, Н.Л. Никулиной. Киров: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2023. 355 с. С. 240–248. URL: https://elib.kirovgma.ru/sites/default/files/conf/aktualnye_voprosy_podgotovki_sovremennyh_meditsinskih_kadrov._2023/sbornik_materialov_konferencii_18.05.2023.pdf (дата обращения: 02.10.2024). Режим доступа: свободный.

2. Лямин А.Н. Демонстрационный эксперимент на лекционных занятиях по химии в медицинском университете. Текст: электронный // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. 3 декабря 2020 г. / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Ч. 2. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2020. 312 с. С. 281–289. НЭБ ELibrary. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44583764_28236977.pdf (дата обращения: 02.10.2024). Режим доступа: свободный.

3. Лямин А.Н. Интегральные познавательные задания в обучении студентов химии в медицинском университете. Текст:

электронный // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. 2-3 декабря 2021 г. / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. 360 с. С. 308–317. НЭБ ELibrary. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47392054_21468026.pdf (дата обращения: 02.10.2024). Режим доступа: свободный.

4. Иванова И.С. Особенности разработки ситуационных задач по химии для студентов медицинских вузов / И.С. Иванова, А.С. Попов, Л.Б. Гайковая. Текст: электронный // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. науч. Тр. 2-й Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. 2–3 декабря 2021 г. / под ред. А.В. Силина, Л.Б. Гайковой. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. 360 с. С. 281-285. НЭБ ELibrary. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47392054_21468026.pdf (дата обращения: 02.10.2024). Режим доступа: свободный.

5. Леонтьев А.Н. Сдвиг мотива на цель. Текст: электронный // Психологос [сайт]. URL: <https://psychologos.ru/articles/view/sdvgiv-motiva-na-cel-a.n.-leontev> (дата обращения: 02.10.2024). Режим доступа: свободный.

УДК 378

Новик В.Ю.¹, Новик И.Р.², Магницкая М.Ю.²

¹*Волжский государственный университет водного транспорта*

²*Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина
Нижний Новгород
irnovik@mail.ru*

ОСНОВЫ БИЛИНГВАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ХИМИИ

В статье рассматривается применение билингвального обучения в образовательном процессе при изучении химии. Интеграция химии и английского языка позволяет повысить познавательный интерес и мотивацию обучающихся старших классов к изучению данных предметов.

Выявлено, что использование билингвального обучения на уроках химии во многом позволит решить вопрос с более оптимальным использованием времени на занятиях для достижения необходимых результатов обучения.

Ключевые слова: билингвальное обучение, интеграция, методика обучения английскому языку, методика обучения химии

Novik V.Yu.¹, Novik I.R.², Magnickaya M.Yu.²

¹*Volga State University of Water Transport*

²*Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University (Minin University)*

Nizhnij Novgorod

THE BASICS OF BILINGUAL CHEMISTRY EDUCATION

The article deals with the application of bilingual education in the educational process in the study of chemistry. The integration of chemistry and English allows to increase cognitive interest and motivation of high school students to study these subjects. It has been revealed that the use of bilingual education in chemistry lessons will largely solve the issue of more optimal use of time in the classroom to achieve the necessary learning outcomes.

Keywords: *bilingual education, integration, methods of teaching English, methods of teaching Chemistry.*

На сегодняшний день интеграционные процессы активно происходят во всех сферах жизни современного общества — науке, технике, производстве, а также в системе образования. Наиболее интенсивно интеграция дисциплин естественно-научного профиля осуществляется в основной школе. В результате этого главным инструментом к организации и управлению обучением школьных предметов стал интегративный подход.

Проблемой установления межпредметных связей в условиях интеграции химии с английским языком занимались: лингвисты (Е.И. Дьяченко, М.В. Дьяченко и др.) и методисты (Е.Я. Аршанский, М.Н. Берулава, А.Я. Данилюк, М.С. Пак, Е.А. Соколков, И.М. Титова, М.А. Шаталов, Г.М. Чернобельская и др.) [1–9].

Интегративный подход к обучению представляет собой комплекс мер, которые находят применение ко всему учебно-

воспитательному процессу и направлены на объединение содержания, средств, методов и форм обучения.

Интегративный подход подразумевает синтез — т.е. переход от частных единиц обучения, таких как знания, умения и навыки (ЗУН) к многосложной системе. Таким образом, синтез в процессе обучения происходит на уровнях внутрипредметной и межпредметной интеграции.

Межпредметная интеграция в системе обучения возрастает по мере усвоения учащимися одного предмета и дает базу для изучения другого. Главным механизмом и средством осуществления интеграции являются межпредметные связи. Их системность и направленность на достижение целей помогает ученикам понимать материал урока и дает возможность осознанно и качественно изучать материал. Например, изначально учитель объясняет понятие «химический элемент» на уровне атомов и молекул как совокупность атомов одного вида. Учащиеся используют полученное знание до того момента, пока изучение химии не выйдет на уровень электронных представлений о строении атома. Позже будет происходить развитие понятия «химический элемент», которое будет раскрываться, как совокупность атомов с одинаковым зарядом ядра. Например, на английском языке учащиеся запоминают название «chemical element» и в дальнейшем могут использовать его в своей речи.

Построение учебно-воспитательного процесса на базе принципа межпредметности важно начинать с анализа структуры содержания всего курса химии и выделить скрытые возможности установления межпредметных связей с другими предметами школьной программы.

Содержание общего химического образования включает в себя базовые компоненты, представленные на схеме 1.



Схема 1. Базовые компоненты химического образования

База содержания школьного курса химии включает системы химических понятий, законы, теории и научно доказанные факты. Данные понятия, теории и законы дают основательность общего химического образования, а факты предоставляют конкретную эмпирическую основу, направленность на практику и ее связь с действительностью (см. схему 1).

Понятие является формой отражения в мышлении предметов и явлений через выделение общности признаков у объектов одного класса. Общие базовые понятия, составляющие курс химии: «химический элемент», «вещество», «химическая реакция» и «химическое производство».

С помощью внутрипредметных и межпредметных связей следует в краткие сроки преобразовать данные понятия в теоретические системы уровня, который находится выше, имеющие большой спектр использования.

Понятия формируются по мере прохождения школьного курса химии и проходят основные этапы, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Основные этапы формирования химических понятий

Этап формирования понятия	Характеристика этапа
<i>Образование</i>	изначальное определение понятия и выявление его сущности – содержания и объема. Под содержанием обычно понимается совокупность значительных признаков, их взаимную связь, которая отражает качественную сторону понятия. Объем понятия представляет собой количество обобщаемых предметов и явлений, которое находит отражение в количественной стороне понятия.
<i>Развитие</i>	изменение определения и структуры понятия в направлении углубления содержания (имеется в виду выявление новых признаков, внутренней специфики и изменение связей между элементами) и возрастание объема (введение новых объектов). При осуществлении перехода от одной теоретической ступени курса химии к другой происходит преемственное развитие определений на основании установления внутрисубъектных и межпредметных связей
<i>Интеграция</i>	совмещение отдельных и сгруппированных понятий в целостные системы для создания у учащихся видения природы с позиций химии; введение комплекса химических понятий в систему естественно-научных знаний средствами межпредметной интеграции и формирование представлений о мире.

Общая система понятий представляет собой ступенчато структурированный комплекс понятий, которые объединены на основании основных теорий, грамотно связаны между собой, имеют отношение к конкретной области научных знаний и отражены в виде знаков, символов и моделей. Развитие понятий в курсе химии невозможно без изучения законов химии и теорий.

Основным понятием, которое вводится при обучении химии на нескольких языках, например, родном и неродном, является *билингвальное обучение*. Под этим обучением понимают целенаправленный процесс, в котором применяются два языка — русский и иностранный; причем иностранный язык является одновременно и объектом, и средством обучения.

Билингвальное обучение имеет ряд преимуществ и недостатков, представленных в табл. 2.

Важным средством обучения химии является *химический язык*, который является основой знаковой, или семантической, системы. Химический язык представляет комплексную систему, интегрирующую термины по химии, название (элементов, веществ и др.) и символику, правила их написания, истолкования и использования.

Таблица 2

Особенности билингвального обучения

Особенности преподавания	Билингвальное обучение	
	Преимущества	Недостатки
<p>Учителю необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> - руководствоваться ведущими идеями гуманизации и интеграции; - использовать такие методологические подходы, как: комплексный, компетентностный, интегративно-коммуникативный; - применять основные принципы (добровольности; развития химических и языковых знаний; интеграции химии и английского языка; самостоятельности; билингвальной коммуникативной активности; преимущества уроков химии и английского языка; толерантности; - учитывать индивидуальные особенности учеников. 	<ul style="list-style-type: none"> • способствует углублению знаний по изучаемому предмету, следовательно, влияет на его эффективное изучение; • является мощным инструментом познавательной деятельности учащихся; • формирование всестороннее развитие личности учеников; • способствует усвоению специфической лексики на иностранном языке и улучшению языковой коммуникации; • положительно влияет на осуществление непрерывного процесса образования путем практико-ориентированного изучения предмета и иностранного языка. 	<p>недостаточный для восприятия материала уровень знаний учащихся.</p>
<p><i>Цели интегрированного обучения химии и английскому языку:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • появление и развитие навыков межкультурного общения; • обеспечение способности для изучения предмета «химия» через различные точки зрения; • повышение общего уровня компетенции английского языка; • всестороннее развитие навыков устной и письменной речи учащихся. <p><i>Основные задачи учителя:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечить восприятия предмета «английский язык» как средства общения, приобретения и передачи информации, которая выходит за рамки одного предмета; • научить сопоставлять, исследовать и находить общее в том лексическом и грамматическом материале, который изучается; • организовать механизмы запоминания информации на основе ассоциаций; • разнообразить методы и формы обучения. 		

Школьный химический язык является языком химической науки, который дидактически переработан на основании целей, задач и содержания общего химического образования, учитывая возрастные категории и познавательные способности школьников.

На первых уроках химии данный язык представляет собой объект специального изучения, позднее является для ученика важным средством познания. Он включает общенаучные определения («тело», «явление», «взаимодействие» и пр.), формулы и уравнения, величины, символические и графические элементы, которые относятся к другим дисциплинам.

Таким образом, химический язык составляет основу «инструмента», позволяющего перейти на межпредметный уровень познания учебного предмета «химия». Одной из важных задач учителя является создание комфортных условий для такого перехода. В комплексе с английским языком химический язык помогает развитию коммуникативной культуры учащихся, умению грамотно использовать нужные термины.

Важно отметить, что основным методом и средством обучения химии, которое позволяет реализовать межпредметные связи является *химический эксперимент*. В объединении с методами таких учебных предметов, как физика, биология, английский язык, образует интегративные методы исследования: физико-химические, биохимические и пр.

Например, при изучении в восьмом классе темы «Приемы обращения с лабораторным оборудованием» учитель показывает химическую посуду (пробирки, колбы, стакан, воронку, мерный цилиндр и др.), в этот момент на ней должны быть наклеены этикетки с названиями на английском языке. Например, conical flask — коническая колба, test tube — пробирка, chemical beaker — химический стакан, spirit lamp — спиртовка. В результате ученики запоминают названия химической посуды на двух языках: русском и английском.

Интеграция химии и английского языка направлена на создание и объединение знаний и умений обоих учебных предметов. Билингвальная коммуникативная активность способствует вовлечению учащихся в применение новых для них учебных материалов и принятию участия в общении на двух языках: родном и иностранном. Принцип преемственности уроков химии и английского языка учитывает передачу и использование знаний на уроках химии и английского языка. Принцип толерантности учит подростков быть терпимее и с пониманием относиться друг к другу во время общения на уроке. Принцип учета индивидуальных

особенностей учеников акцентирует внимание на возрастные, психофизиологические и культурологические особенности.

Методические приемы билингвального обучения химии применяются во всевозможных методах: словесных, наглядных, практических. Каждый метод проходит через пять основных этапов, представленных в табл. 3. На каждом из этапов могут быть применены различные методические приемы.

Перед тем, как вводить методические приемы билингвального обучения химии, учителю необходимо определить уровень языковой подготовки учащихся. Для этого важно присутствовать на уроках английского языка в классе, где изучается химия, и провести беседу с учителем английского языка. Только после этого можно назначить уровень включения иностранного языка в обучение химии.

Применение современных технологий обучения делает возможным появление у учащихся целостного восприятия картины мира и способствует формированию деятельностного подхода к обучению. Одной из технологий, считается предметно-языковое интегрированное обучение, а именно обучение неязыковому предмету на иностранном (английском) языке. Частое употребление языка с помощью и через другой предмет дает возможность говорить об интегрированном обучении в данном случае предмету химии на английском языке как о технологии деятельностного интегрированного обучения химии и английскому языку.

Концепция «интегрированное обучение предмету и иностранному языку», переводится на английский язык как “content and language integrated learning (CLIL). Понятие о предметно-языковом интегрированном обучении было открыто Дэвидом Маршем (David Marsh, Финляндия) и Энн Мальерс (Anne Maljers, Голландия) [10]. Описанное выше обучение имеет своей основой методологические принципы, которые были проведены в результате исследований, относятся к так называемым *методам «языкового погружения»*.

Таблица 3

Характеристика основных этапов билингвального обучения

№ этапа	Название этапа	Характеристика
1	Подготовительный	Этап включает <i>предварительную билингвальную беседу</i> , способствующую повышению уровня мотивации учеников на выполнение того или иного задания, и раскрытие порядка действий учащихся. Это беседа, которая проводится на двух языках (русском и английском) и направлена на выявление степени подготовленности учащихся к новому виду деятельности и раскрытию перед ними порядка билингвальных действий.
2	Ознакомительный	Ученик выполняет получает информацию от учителя по химии на русском и английском языке или сам занимается осуществлением ее поиска в различных источниках; воспринимает химическую информацию на русском или английском языке (чтение или прослушивание).
3	Аналитический	Этап включает в себя обработку полученной информации на русском или английском языке через осуществление анализа полученной химической информации (какие слова, понятия и значения понятны ученику в тексте и какие ему нужно предстоит узнать); работу со словарем и грамматическим справочником для осуществления поиска неизвестных лексических единиц и грамматических конструкций; запись новых слов и лексических единиц в билингвальный химический словарь; перевод с русского языка на английский, и наоборот.
4	Прикладной	На данном этапе ученик использует химическую информацию для билингвальной коммуникации (процесс общения учащихся на русском и английском языках для обсуждения полученной информации, отстаивания своих точек зрения, проведения дискуссии, выступления с рефератом (при возникновении сложностей обсуждение происходит на русском языке); выполнения письменных (тест, химический диктант, решение задач и др.) или практических работ (химический эксперимент, конструирование, моделирование).
5	Итоговый	Этап включает <i>итоговую билингвальную беседу</i> (для активизации учащихся в процесс обсуждения на русском и иностранном языках результатов письменных и практических работ) и <i>саморефлексию</i> .

При применении технологии интегрированного обучения химии и английскому языку тема и содержание предмета даются в соответствии с учебным планом химии, но на английском языке. Такая организация урока способствует межкультурному общению, развитию коммуникативной компетентности учащихся, следовательно, повышению результатов универсальных учебных действий.

Интегрированное обучение химии и английскому языку является важным и многообещающим, поскольку дает возможность ученикам результативные возможности применения

собственных языковых знаний уже сейчас, а не предполагает обучение английскому языку для его применения в будущем. Интегрированное обучение химии и английскому языку дает возможность изучать английский язык в аутентичном контексте с прямым использованием в своей речи элементов того содержания, которое изучается и позволяет закреплять языковые средства на примере определенных процессов и вещей.

Список литературы

1. Аршанский Е.Я., Конович Л.А. В стране чудесной химии: 7-й класс: пособие для учащихся учреждений общего среднего образования с белорусским и русским языками обучения. 2-е изд. Минск: Адукацыя і выхаванне, 2014.

2. Берулава М.Н. Интеграция содержания образования. М.: Совершенство, 1998.

3. Данилюк А.Я. Теоретико-методологические основы интеграции в образовании: Опыт теоретической дидактики: дисс... доктора наук по специальности 13.00.01, 1997. 232 с.

4. Дьяченко Е.И. Некоторые особенности профильно-ориентированного обучения иностранным языкам // Современные тенденции в обучении иностранным языкам и культурам: Материалы международной научно-практической конференции. Электросталь: Новый гуманитарный институт, 2010. С. 133.

5. Дьяченко М.В. О подходах к профессионально-ориентированному обучению иностранным языкам // Современные тенденции в обучении иностранным языкам и культурам: Материалы международной научно-практической конференции. Электросталь: Новый гуманитарный институт, 2010. С. 134-135.

6. Жадаев А.Ю., Новик И.Р., Пиманова Н.А. Ранняя профилизация младших школьников в системе дополнительного естественнонаучного образования // Проблемы современного педагогического образования. Сборник научных трудов: Ялта: РИО ГПА, 2022. Вып. 74. Ч. 2. С. 105-107.

7. Каракозова Е.Н., Шамо́в А.Н. Иноязычная информационная деятельность студента технического вуза // Вестник Мининского университета. 2023. Т. 11. № 1. С. 4. DOI: 10.26795/2307-1281-2023-11-1-4.

8. Новик И.Р., Воронина И.А., Прудникова Т.С., Глазкова Н.В. О результатах реализации программ

дополнительного образования с использованием сетевого сотрудничества школ и педагогического вуза // Актуальные вопросы и инновации в химии, биологии, экологии, аграрных науках и естественнонаучном образовании: II Всероссийская научно-практическая конференция (15 мая 2019 г.). Н. Новгород: Мининский университет, 2019. С. 79-86

9. Пак М.С. Теория и методика обучения химии. СПб.: Лань, 2023.

10. Maljers A., Marsh D., Wolff D. (eds.). Windows on CLIL: Content and Language Integrated Learning in the European Spotlight. The Hague: European Platform for Dutch Education, 2007.

УДК 378

Новик И.Р., Пиманова Н.А., Дыдыкина М.А., Алексеева Т.В.

Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина

Нижний Новгород

irnovik@mail.ru

ПОСТДИПЛОМНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ВЫПУСКНИКОВ

В статье рассматривается постдипломное сопровождение выпускников вуза. Уделяется внимание проведению курсов повышения квалификации по химии. Выявлено, что обучение на курсах повышения квалификации и переподготовки, обучающих семинарах и мастер-классах позволит во многом решить вопрос с более оптимальным использованием времени на занятиях для достижения необходимых результатов обучения.

Ключевые слова: *постдипломное сопровождение, курсы повышения квалификации, мастер-классы, обучающие семинары, методика обучения химии.*

Novik I.R., Pimanova N.A., Dydykina M.A., Alekseeva T.V.

Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University (Minin University)

Nizhnij Novgorod

POSTGRADUATE SUPPORT OF GRADUATES

The article discusses postgraduate support for university graduates. Advanced training courses in chemistry are being considered. It has been revealed that training in advanced training and retraining courses, training seminars and master classes will largely solve the issue of more

optimal use of time in the classroom to achieve the necessary learning outcomes.

Keywords: *postgraduate support, advanced training courses, master classes, training seminars, chemistry teaching methods.*

В настоящее время большое внимание уделяется постдипломному сопровождению выпускников. Это связано с программой обучения в течение всей профессиональной жизнедеятельности. В целях решения данного вопроса нами предлагается комплекс мероприятий для молодых специалистов, позволяющий без длительного отрыва от профессиональной деятельности на рабочем месте приобрести необходимые компетенции в меняющихся условиях трудовой деятельности. Нами организованы обучающие семинары, мастер-классы [2, 3] и курсы повышения квалификации [4–6] по различным программам смешанного типа, проходящие в онлайн, офлайн и очном формате. Для удобства слушателей разработаны дистанционные электронные учебно-методические курсы (ЭУМК) в открытом доступе в МООС.

Нами предлагаются следующие модули: «Модуль 1. Методические основы проведения химических экспериментов по общей, неорганической, аналитической химии с использованием цифровых лабораторий» (36 ч.) [4], «Модуль 2. Методические основы проведения химических экспериментов по органической химии с использованием цифровых лабораторий» (36 ч.) [5], «Модуль 3. Организация урочной и внеурочной деятельности по химии с использованием современного школьного оборудования» (72 ч.) [6]. Их программа представлена в табл. 1.

Таблица 1

Программа курсов повышения квалификации

Название модуля курса	Тематическое планирование	Число часов
Модуль 1. Методические основы проведения химических экспериментов по общей,	Тема 1. Основные законы химии. Основные классы неорганических соединений	6
	Тема 2. Растворы. Окислительно-восстановительные реакции (ОВР)	8
	Тема 3. Качественный анализ	10

неорганической, аналитической химии с использованием цифровых лабораторий [4]	Тема 4. Количественный анализ	12
Модуль 2. Методические основы проведения химических экспериментов по органической химии с использованием цифровых лабораторий [5]	Тема 1. Основные теории органической химии. Основные классы органических соединений	8
	Тема 2. Спирты. Изомерия. Физические и химические свойства. Окисление спиртов	8
	Тема 3. Карбоновые кислоты	6
	Тема 4. Производные карбоновых кислот (мыла, сложные эфиры)	8
	Тема 5. Аминокислоты	8
Модуль 3. Организация урочной и внеурочной деятельности по химии с использованием современного школьного оборудования [6]	Тема 1. Особенности организации и проведения экспериментальной деятельности на урочных и внеурочных занятиях по химии	10
	Тема 2. Основные теории современной химии. Свойства основных классов неорганических соединений. Свойства основных классов органических соединений	10
	Тема 3. Современное школьное оборудование, используемое на уроках по общей и неорганической химии.	16
	Тема 4. Современное школьное оборудование, используемое на уроках по органической химии	12
	Тема 5. Использование цифровых лабораторий в преподавании общей и неорганической химии.	12
	Тема 6. Использование цифровых лабораторий в преподавании органической химии	12

Авторами разработаны и проведены образовательные интенсивы по теме «Актуальные вопросы химического образования», на которых разбирались современные технологии в работе учителя химии. Также подготовлен методический семинар «Актуальные методики и стратегии обучения химии. Секреты эффективного педагогического мастерства». Интенсивы и семинар вызвали отклик слушателей и желание посетить мастер-классы авторов статьи.

Нами предложена линейка мастер-классов [2, 3] и обучающих семинаров [1] для учителей химии. Контент, представленный в рамках мастер-класса, может быть использован на уроках химии в 8, 9 и 11 классах при изучении и повторении тем «Кислоты», «Основания», «Соли», «Растворы» «Электролитическая диссоциация», «Гидролиз солей». Материалы могут быть полезны для организации внеурочных форм работы, при организации практик в образовательных организациях, на базе которых созданы детские технопарки «Педкванториум», мобильные технопарки «Кванториум», центры «Точка роста», центры «IT-куб»; при организации проектной и учебно-исследовательской деятельности по направлению «Химия».

Одна из тем мастер-класса посвящена работе с рН-метром цифровой лаборатории. Знание и использование водородного показателя играет значительную роль во многих областях жизни людей, особенно в здравоохранении и медицине, в водоснабжении, в производстве и грамотном потреблении продуктов питания и средств бытовой химии. Оно также важно в организации сельского хозяйства, в производстве кормов и удобрений. Показатель рН имеет большое значение при проведении научно-исследовательских работ в химии и биологии, а также при мониторинге многих технологических процессов в нефтехимической, топливной, атомной и других отраслях промышленности.

Линейка мастер-классов выборочно представлена в табл. 2.

Таблица 2

Программа мастер-классов

Название мастер-класса	Программа	Число часов
Химические реакции в растворах	<p>Представление об электролитической диссоциации, гидролизе солей, pH растворов.</p> <p>Демонстрация работы с цифровой лабораторией по химии Releon.</p> <p>Рассмотрение системы операций по подключению к ноутбуку датчиков, загрузки программы Releon Lite и последовательности работы.</p> <p>Проведение демонстрационного эксперимента по определению с помощью датчика pH цифровой лаборатории по химии Releon растворов кислоты, щелочи и дистиллированной воды</p>	2
Изучение свойств спиртов	<p>Обсуждение вопроса об изомерии органических соединений.</p> <p>Представление о спиртах, их физических свойствах, межмолекулярных водородных связях.</p> <p>Рассмотрение системы операций по подключению к ноутбуку датчиков, загрузки программы Releon Lite и последовательности работы.</p> <p>Решение экспериментальных задач: 1) по изучению растворимости спиртов в воде и отношению спиртов к индикаторам; 2) по определению температуры кипения изомерных спиртов с помощью датчика высокой температуры цифровой лаборатории по химии Releon</p>	4
Организация и проведение химического эксперимента с	<p>Демонстрация работы с цифровой лабораторией по химии Releon.</p> <p>Рассмотрение системы операций по подключению к ноутбуку датчиков,</p>	4

использованием цифровых лабораторий по химии	загрузки программы Releon Lite и последовательности работы. Проведение демонстрационного эксперимента по определению с помощью датчика pH цифровой лаборатории по химии Releon различных фруктовых соков	
Работа с современным школьным оборудованием	Изучение современных установок для проведения опытов по темам «Закон сохранения массы», «Закон постоянства состава», «Состав воздуха», «Получение водорода разными способами и в разных приборах» и др.	6
Интеграция химических и экологических знаний в работе учителя химии	Изучение функций эквивизора. Определение нитратов, радиоактивности и жесткости фруктовых и овощных соков с помощью эквивизора	4

Заданная государством стратегия развития образования успешно реализуется с применением современного оборудования и цифровых лабораторий. Сходные точки соприкосновения в процессе образования будущих учителей и врачей, а также преподавателей для врачей позволяют использовать разработанные авторами материалы в их эффективном обучении.

Список литературы

1. Берснева Е.В. Современные технологии обучения химии: учебное пособие. М.: Центрхимпресс, 2004. 144 с.
2. Пиманова Н.А., Новик И.Р. Использование современных средств обучения Педагогического кванториума по химии: метод. пособие. Н. Новгород: Мининский университет, 2022. 40 с.
3. Пиманова Н.А., Новик И.Р. Использование потенциала интерактивных площадок технопарка в химическом образовании: методическое пособие. Н. Новгород: Мининский университет, 2022. 48 с.
4. <https://mooc.mininuniver.ru/course/view.php?id=499>
5. <https://mooc.mininuniver.ru/course/view.php?id=526>
6. <https://mooc.mininuniver.ru/course/view.php?id=585>

УДК 378.661:378.147:576.3

Огородникова Т.Л., Баранников С.В., Науменко В.А.

Амурская государственная медицинская академия

Благовещенск

barannikovsv97@amursma.su

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ ПРИ
ОБУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЕ «ГИСТОЛОГИЯ,
ЭМБРИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ»**

В статье описан опыт реализации комплексного подхода к обучению студентов медицинского вуза дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология». Отмечены основные проблемы освоения студентами дисциплины. Описаны основные элементы комплексного подхода: интерактивные формы обучения, научно-исследовательская работа студентов и проведение олимпиады по дисциплине.

Ключевые слова: *гистология, комплексный подход, обучение, онлайн-курс, научно-исследовательская работа, олимпиада.*

Ogorodnikova T.L., Barannikov S.V., Naumenko V.A.

FSBI HE Amur SMA MOH Russia

Blagoveshchensk

**A COMPREHENSIVE APPROACH TO SOLVING PROBLEMS IN
TEACHING THE DISCIPLINE «HISTOLOGY, EMBRYOLOGY,
CYTOLOGY»**

The article describes the experience of implementing an integrated approach to teaching medical students the discipline «Histology, embryology, cytology». The main problems of students' mastering the discipline are noted. The main elements of the integrated approach are described: interactive forms of training, students' research work and holding an olympiad in the discipline.

Keywords: *histology, integrated approach, training, online-course, research work, olympiad.*

«Гистология, эмбриология, цитология» является одной из фундаментальных медико-биологических дисциплин. Как учебная

дисциплина она включает науки: гистологию, эмбриологию и цитологию.

Ввиду сложности дисциплины, при изучении возникают проблемные моменты, вызванные невысокой базовой подготовкой, низкой способностью обучающихся к самостоятельной работе, сложностью с восприятием больших объемов информации, поэтому классические методы не всегда эффективны. Интерес к предмету, глубокие знания предмета и освоение профессиональных компетенций несомненно окажут большое влияние на формирование клинического мышления, способности оценивать патологические изменения на клеточном и тканевом уровнях. Таким образом, представляется важным комплексный подход к изучению данной дисциплины, для углублений знаний, умений и навыков, что позволит студенту выбрать наиболее оптимальный способ освоения дисциплины и обеспечит успешную профессиональную деятельность в будущем [1].

В структуре учебной дисциплины медицинского вуза выделяются такие компоненты как лекционный курс, практические занятия по темам дисциплины, внеаудиторная самостоятельная работа, привлечение студентов к участию в научно-исследовательской работе кафедры. Методика преподавания дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология», построена так, что максимальное приобретение знаний и навыков происходит в период пребывания на занятиях. Вместе с тем необходим ряд мероприятий, которые позволят выработать у студентов навык самостоятельной работы.

Важным компонентом комплексного подхода, обеспечивающим решение проблем обучения, являются интерактивные формы обучения, в частности онлайн-курсы, содержащие обучающий теоретический и контролирующий материал. Онлайн-курсы могут создаваться на различных электронно-образовательных платформах, играя значительную роль в учебном процессе. Преподавателями нашей кафедры в информационной электронно-образовательной среде Амурской государственной медицинской академии, которая базируется на платформе Moodle [2] был разработан онлайн-курс по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология», который активно используется в образовательном процессе. Студенты обращаются

к обучающему материалу, представленному в онлайн-курсе, при подготовке к практическим занятиям. Наличие тестовых заданий по каждой теме дисциплины помогает самоконтролю и самооценке усвоения предмета [3]. В онлайн-курс внесены печатные и видео материалы, позволяющие качественно подготовиться к занятию. Как видно из скриншота, представленного на рис. 1, модуль по данной теме включает не только теоретический и контролирующий материал, но и видеоматериалы. Преподавателями кафедры для тестирования исходного контроля знаний студентов подготовлены тесты по теме «Сенсорные системы. Зрительный анализатор. Обонятельный анализатор».

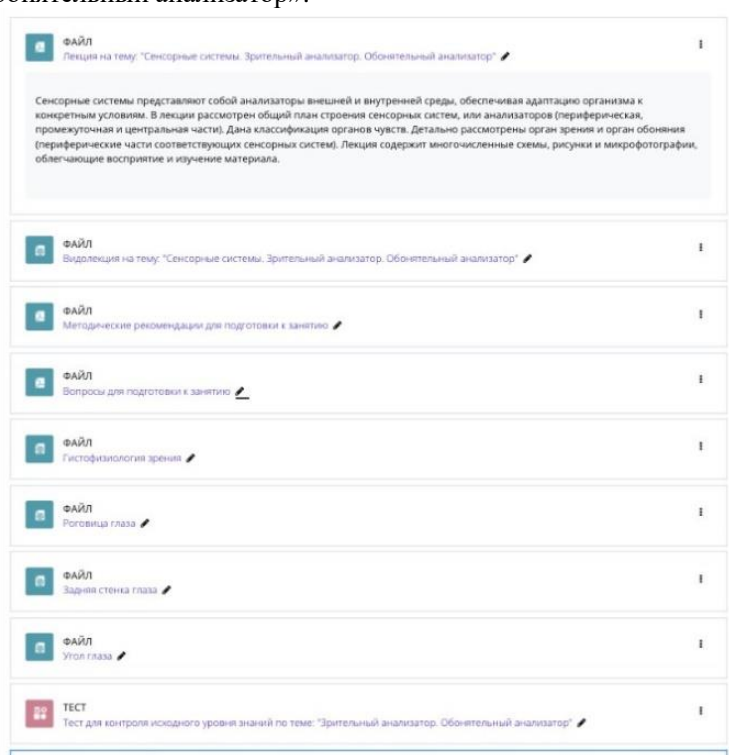


Рис. 1. Модуль по теме «Сенсорные системы. Зрительный анализатор. Обонятельный анализатор»

Вторым важным звеном в комплексном подходе к обучению является научно-исследовательская работа студентов, направленная на формирование профессиональных компетенций обучающихся и предполагающая изучение научной литературы с подготовкой компьютерной презентации и устного сообщения по теме реферата, обсуждение которых проходит на занятиях, конференциях, заседаниях СНО. Кроме этого, студенты выполняют работы прикладного характера, участвуя в проведении научных исследований совместно с преподавателями кафедры. Научные исследования помогают студенту освоить работу с литературными источниками, научиться формулировать и аргументировать научную позицию по изучаемой проблеме и развивают критическое мышление. Проходя эти этапы и более глубоко осваивая вопросы гистологии, многие студенты проникаются серьезным интересом к предмету. Большой интерес у студентов вызывают морфологические методы исследования и анализ гистологических препаратов. Они оказывают помощь в проведении экспериментов, взятии и обработке гистологического материала. В процессе исследовательской работы происходит обучение и воспитание студентов, что способствует формированию их мировоззрения и профессиональных компетенций, связанных, с диагностикой и лечением заболеваний.

Еще одним элементом комплексного подхода к обучению является проведение олимпиады по дисциплине. Проведение олимпиады предполагает стимулирование учебной и исследовательской деятельности обучающихся, раскрытие их профессиональных и личностных качеств, развития творческих способностей. Основной целью проведения олимпиады является повышение мотивации студентов к освоению дисциплины «Гистология, эмбриология, цитология», проверка уровня освоения компетенций и получение дифференцированной информации о персональных учебных достижениях студентов. К участию в олимпиаде допускаются студенты II курса лечебного факультета, успешно прошедшие итоговое тестирование по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитологии» в системе Moodle, не имеющие текущих задолженностей по дисциплине и подавшие заявление на участие в олимпиаде. Олимпиада проводится в несколько этапов: тестовый контроль, решение ситуационных

задач в форме «блиц-опроса» и «Своя Игра» — оценивание практических навыков по диагностике микропрепаратов. Количество призовых мест и победители определяются по итогам «Своей игры». Проходя этапы олимпиады, студенты проникаются серьезным интересом к предмету.

Современные требования к образованию будущего молодого специалиста, постоянно растущий объем информации, которым должен овладеть студент требует комплексного подхода к освоению дисциплины. Коллектив кафедры стремится оптимизировать работу по обучению студентов для повышения качества их знаний, совершенствуя формы работы со студентами и контроль знаний, что обеспечивает вовлеченность обучающихся в учебный процесс, осознание важности обучения и, как результат, улучшение успеваемости по изучаемой дисциплине.

Список литературы

1. Глушкова Т.Г., Титова И.В., Шумихина Г.В. и др. Опыт использования гибридной формы обучения на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» / Т.Г. Глушкова, И.В. Титова, Г.В. Шумихина и др. // Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека: Сборник научных статей по материалам международной научной и методической конференции, посвященной году фундаментальных наук, Курск, 03–04 июня 2022 года / под ред. В.А. Лазаренко. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. С. 77–83.

2. Плащевая Е.В. Использование дистанционной среды Moodle для создания и сопровождения курса в процессе преподавания медицинской информатики в Амурской ГМА. / Е.В. Плащевая, Н.В. Нигей // Вестник Дальневосточного регионального учебно-методического центра, Владивосток, 2019. № 1. С. 23–28.

3. Уточкина Е.А. Самооценка в структуре учебной деятельности студентов медицинского вуза / Е.А. Уточкина, Г.А. Куприянова, Т.В. Кокина // Амурский медицинский журнал. 2020. № 1. С. 46–49.

Орлова И.А.¹, Корсунова Л.С.²

*¹Российский государственный педагогический университет
им. А.И. Герцена*

²Школа «Тутти»

Санкт-Петербург

iaorlova12@mail.ru; ls.korsunova@gmail.com

ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГРАМОТНОСТИ НА УРОКАХ ХИМИИ И БИОЛОГИИ В СРЕДНЕЙ ШКОЛЕ

Современный рынок труда диктует необходимость усиления практико-ориентированной составляющей учебного процесса. В статье речь идет о разработке/отборе и реализации вариативной составляющей предметного содержания, интегрированные познавательные задания, эксперимент, жизненный контекст которых, связанный с проблемами окружающей среды и здоровья человека, лично и социально значим для обучающихся.

Ключевые слова: функциональная грамотность, естественнонаучная грамотность, обучение химии и биологии в средней школе.

Orlova I.A.¹, Korsunova L.S.²

*The Herzen State Pedagogical University of Russia
State budgetary educational institution school «Tutti»*

Saint-Petersburg

FORMATION OF FUNCTIONAL LITERACY IN THE CLASSROOM CHEMISTRY AND BIOLOGY IN HIGH SCHOOL

The modern labor market dictates the need to strengthen the practice-oriented component of the educational process. The article deals with the development/selection and implementation of a variable component of subject content, integrated cognitive tasks, an experiment, the life context of which, related to problems of the environment and human health, is personally and socially significant for students.

Keywords: functional literacy, science literacy, teaching chemistry and biology in secondary school.

Современный рынок труда диктует необходимость усиления практико-ориентированной составляющей учебного процесса. Методологической основой ФГОС нового поколения является системно-деятельностный подход. Ключевыми моментами

процесса обучения становится постепенный переход от репродуктивного знания к системе учебных действий, поэтому в настоящее время в российском образовании важное значение приобрели такие цели, как:

- формирование личности, готовой к самообразованию, сотрудничеству, самостоятельному принятию решений, способной адаптироваться к быстро меняющимся условиям жизни;

- формирование и развитие умения интегрировать знания из разных предметных областей;

- формирование общей *функциональной грамотности*, в том числе умений объяснять и оценивать явления окружающего мира, используя знания и опыт, полученные при изучении различных предметов, применять их при решении учебных задач, в повседневной жизни [4].

Функциональная грамотность — способность человека использовать приобретенные в течение жизни знания и умения для решения широкого диапазона жизненных задач в различных сферах человеческой деятельности, общении и социальных отношений (А.А. Леонтьев). Во ФГОС ООО функциональная грамотность определяется как способность решать учебные задачи и жизненные проблемные ситуации на основе сформированных предметных, метапредметных и универсальных способов деятельности. В качестве основных компонентов функциональной грамотности обучающихся средних общеобразовательных учреждений в настоящее время выделены читательская, математическая, естественнонаучная, финансовая грамотность, креативное мышление, глобальные компетенции.

Изучение химии, биологии в силу специфики содержания предметов:

- способствует реализации возможностей для саморазвития и формирования культуры личности, развития ее функциональной грамотности;

- вносит вклад в формирование мышления и творческих способностей обучающихся, навыков их самостоятельной учебной деятельности, экспериментальных и исследовательских умений, необходимых для решения учебных и практических задач;

– способствует формированию ценностного отношения к естественно-научным знаниям, к природе, к человеку, вносит свой вклад в экологическое воспитание обучающихся;

– знакомит со спецификой научного мышления, закладывает основы целостного взгляда на единство природы и человека, является ответственным этапом *в формировании естественнонаучной грамотности обучающихся* [4].

Под естественнонаучной грамотностью понимается способность человека занимать активную гражданскую позицию по вопросам, связанным с естественными науками, и его готовность интересоваться естественнонаучными идеями. Естественнонаучная грамотность — это способность использования естественнонаучных знаний, выявлять проблемы, делать обоснованные выводы, необходимые для понимания окружающего мира и тех изменений, которые вносит в него деятельность человека, и для принятия соответствующих решений.

Различные аспекты функциональной естественнонаучной грамотности химии в средней школе отражены в работах И.Ю. Алексашиной, Ю.Ю. Гавронской, Н.А. Заграничной, М.С. Пак, Л.М. Перминовой, Е.Ю. Пимановой, И.А. Орловой и других.

В настоящее время активно разрабатываются банки данных для формирования, развития, оценивания естественнонаучной грамотности. Однако учителя химии и биологии отмечают недостаточное количество практико-ориентированных познавательных заданий, которые можно было бы систематически использовать в предметном обучении без ущерба для реализации программы учебного предмета.

Нами разрабатываются/используются и апробируются вариативная составляющая предметного содержания, интегрированные познавательные задания, эксперимент, реальный жизненный контекст которых, связанный с проблемами окружающей среды и здоровья человека, лично и социально значим для обучающихся [1–3].

Ниже мы приводим примеры практико-ориентированных познавательных заданий интегрированного характера, направленных на формирование таких умений, как научное объяснение явлений, интерпретация данных и использование

научных доказательств для получения выводов, которые могут успешно применяться как на уроках химии, так и на уроках биологии.

1. Поясните рекомендацию дышать через рукав или носовой платок, по возможности предварительно смоченный водой, при заполнении дымом помещения. Приведите примеры использования метода фильтрации в природе, в быту.

2. Как можно очистить и обеззаразить воду в условиях вынужденной автономии в природных условиях?

3. Почему спасатели не рекомендуют пользоваться спичками, зажигалками, если Вы оказались под обломками разрушенного здания? Составьте план и проведите эксперимент, который доказывает правильность Ваших рассуждений.

4. Почему пищу необходимо тщательно пережевывать?

5. Известно, что в медицине для регидратации организма человека используются в основном разные растворы, кровь, плазма крови (например, изотонический (5%) раствор глюкозы) путем внутривенного введения или постепенное принятие разных жидкостей во внутрь. Раствор с более высокой концентрацией глюкозы является гипертоническим, усугубляет состояние обезвоживания организма. В 1 литре большинства консервированных соков содержится до 120 г сахара. Можно ли этим соком утолить жажду? Каковы могут быть последствия регулярного потребления такого сока?

Таким образом, в результате использования дидактического инструментария учебно-практического характера на уроках предметов естественнонаучного цикла у учащихся постепенно формируется опыт интеграции знаний из различных предметных областей, из различных источников информации и переноса их в реальную жизненную ситуацию, происходит формирование и развитие критического мышления, что способствует осознанному и успешному усвоению учебного материала, *ценностному отношению к естественным наукам, формированию и развитию функциональной грамотности обучающихся.*

Список литературы

1. Орлова И. А. Из опыта изучения белков / И.А. Орлова, О.В. Сямтомова, О.А. Лобанова. Текст: непосредственный // Химия в школе. 2020. № 9. С. 26–32.

2. Орлова И.А. Формирование профессиональной компетентности обучающихся медицинского техникума на уроках химии / И.А. Орлова, Н.А. Безродина, Л.С. Корсунова // 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 / под ред. Л.Б. Гайковой, Н.В. Бакулиной, Санкт-Петербург, 1–2 декабря 2022 г. СПб.: ФГБОУ ВО СЗГМ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2022. Ч. 2. С. 189–193.

3. Пак М.С. Комплексная безопасность жизнедеятельности при обучении химии / М.С. Пак, И.А. Орлова // Химия в школе. 2015. № 2. С. 40–44.

4. Федеральный государственный образовательный стандарт. Приказ Минпросвещения России от 31.05.2021 № 287.

УДК 378.147

Распутина Е.И., Витязева О.В., Наумова Л.А.

*Государственный университет морского и речного флота
им. адм. С.О. Макарова
Санкт-Петербург*

kaf_math@gumrf.ru; kaf_chemistry@gumrf.ru

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ХИМИИ И МАТЕМАТИКИ ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧ

Химия — это интегральная наука, изучение которой строится с применением основных понятий и законов естественнонаучных дисциплин. Акцентирование внимания студентов на связи химии и математики усиливает интерес к учебному процессу, способствует развитию познавательной активности и формированию целостности мировоззрения личности. Междисциплинарная интеграция химических и математических представлений играет важнейшую роль в теоретической и практической подготовке будущих специалистов технического вуза.

Ключевые слова: *междисциплинарная интеграция, естественнонаучное образование, профессиональная подготовка, межпредметные связи.*

Rasputina E.I., Vitjazeva O. V., Naumova L. A.
*Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping
Saint Petersburg*

INTERDISCIPLINARY INTEGRATION OF CHEMISTRY AND MATHEMATICS IN SOLVING PROBLEMS

Chemistry is an integral science, the study of which is based on the application of basic concepts and laws of natural science disciplines. Focusing students' attention on the connection between chemistry and mathematics increases interest in the educational process, promotes the development of cognitive activity and the formation of the integrity of a person's worldview. Interdisciplinary integration of chemical and mathematical concepts plays an important role in the theoretical and practical training of future specialists of a technical university.

Keywords: *interdisciplinary integration, natural science education, professional training, interdisciplinary communication.*

Междисциплинарная интеграция различных учебных курсов при обучении студентов вузов является одним из эффективных способов повышения интереса к образовательному процессу, развития познавательной активности и формирования целостности мировоззрения личности [1].

Химия — это интегральная наука, изучение которой строится с применением основных понятий и законов естественнонаучных дисциплин. Установление межпредметных связей химии и математики играет важнейшую роль в теоретической и практической подготовке будущих специалистов технического вуза.

Математика при изучении химии — просто необходимый инструмент при решении любого вида расчетных задач, начиная от простейших умений в вычислительных навыках и заканчивая сложными математическими формулами [2, 3].

Задачи по химии, связанные с изменением температур замерзания или кипения растворов, являются задачами на прямую пропорциональность, которую изучают школьники в 7 классе.

Две величины x и y называются прямо пропорциональными, если при увеличении (уменьшении) одной из них в k раз другая увеличивается (уменьшается) во столько же раз.

Прямая пропорциональность описывается формулой:

$$y=kx;$$

где k — коэффициент пропорциональности.

Коллигативные свойства раствора — это свойства, которые не зависят от природы растворенного вещества, а зависят лишь от концентрации частиц в растворе. Из закона Рауля следует зависимость изменения температуры от моляльной концентрации растворенного вещества. Повышение температуры кипения $\Delta t_{\text{кипения}}$, а также понижение температуры замерзания (кристаллизации) $\Delta t_{\text{замерзания}}$ раствора по сравнению с чистым растворителем $t_{\text{растворителя}}$ прямо пропорционально моляльной концентрации растворенного вещества c :

$$\Delta t_{\text{кипения}}=Ec;$$

$$\Delta t_{\text{замерзания}}=Kc$$

где E — эбуллиоскопическая константа, K — криоскопическая константа.

Эбуллиоскопическая и криоскопическая константы — коэффициенты пропорциональности — не зависят от природы растворенного вещества, а зависят только от природы растворителя. Эбуллиоскопическая константа численно равна повышению температуры кипения одномоляльного раствора, а криоскопическая константа — понижению температуры замерзания одномоляльного раствора. Эбуллиоскопическая и криоскопическая константы растворителей принимают табличные значения.

Отметим, что при решении задач естественнонаучного цикла, следует обращать внимание на размерность величин. В связи с этим в математике важное место отводят единицам измерения и их переводу. В задачах на коллигативные свойства раствора моляльная концентрация растворенного вещества равна отношению количества растворенного вещества в $1 \text{ кг}=1000 \text{ г}$ растворителя к молярной массе растворенного вещества, $[c]=\text{моль/кг}$. Если в задаче масса растворителя измеряется в граммах, то ее необходимо перевести в килограммы. Формула для определения моляльной массы будет иметь вид:

$$c = \frac{m_1}{M \cdot 0,001 \cdot m_2} = \frac{m_1 \cdot 1000}{m_2 \cdot M};$$

здесь m_1 — масса растворенного вещества, M — молярная масса растворенного вещества, m_2 — масса растворителя, измеренная в граммах, $[m_2]=\text{г}$.

Задачи по химии, связанные с изменением температур замерзания или кипения растворов, также являются задачами математики на формулу. Математические задачи на формулу — задачи выражения неизвестной величины через известные величины формулы. Используя уравнения Рауля, можно определить молярную массу растворенного вещества. Кроме того, практико-ориентированные задачи требуют уверенного владения правилами округления величин, применения которых обрабатываются в математике.

Приведем пример решения задачи на коллигативные свойства раствора.

Задача. Раствор, содержащий 10 г неэлектролита в 300 г воды, замерзает при $-0,674^\circ\text{C}$. Вычислите молярную массу неэлектролита и температуру кипения раствора. Ответ округлите до тысячных.

Решение задачи начнем с записи краткого условия. Криоскопическую и эбулиоскопическую постоянные воды найдем по таблицам.

Дано.

$$m_1=10 \text{ г};$$

$$m_2=300 \text{ г}$$

$$t_{\text{замерзания раствора}}=-0,674^\circ\text{C}$$

$$K=1,86^\circ\text{C}\cdot\text{кг/моль};$$

$$E=0,52^\circ\text{C}\cdot\text{кг/моль}$$

Найти.

$$M=?$$

$$t_{\text{кипения раствора}}=?$$

Решение.

1) Уравнение Рауля для температуры замерзания:

$$\Delta t_{\text{зам.}} = Kc;$$

$$c = \frac{m_1 \cdot 1000}{m_2 \cdot M}.$$

$$\Delta t_{\text{зам.}} = K \cdot c = K \frac{m_1 \cdot 1000}{m_2 \cdot M} \Rightarrow M = \frac{1000 \cdot K \cdot m_1}{m_1 \cdot \Delta t_{\text{зам.}}}.$$

Заметим, что $\Delta t_{\text{замерзания}} = t_{\text{замерзания растворителя}} - t_{\text{замерзания раствора}} = 0 - (-0,674) = 0,674^\circ\text{C}$.

Подставим числовые значения в формулу молярной массы:

$$M = \frac{1000 \cdot 1,86 \cdot 10}{300 \cdot 0,674} \approx 91,99 \text{ г/моль.}$$

2) Уравнение Рауля для температуры кипения:

$$\Delta t_{\text{кип.}} = E c;$$

$$c = \frac{m_1 \cdot 1000}{m_2 \cdot M}.$$

Здесь $\Delta t_{\text{кипения}} = t_{\text{кипения раствора}} - t_{\text{кипения растворителя}} = t_{\text{кипения раствора}} - 100^\circ\text{C}$.

$$t_{\text{кип.р-ра}} - 100 = E \frac{m_1 \cdot 1000}{m_2 \cdot M} \Rightarrow t_{\text{кип.р-ра}} = 100 + \frac{1000 \cdot m_1 \cdot E}{m_2 \cdot M}$$

$$t_{\text{кип.р-ра}} = 100 + \frac{1000 \cdot 10 \cdot 0,52}{300 \cdot 91,99} \approx 100,19^\circ\text{C}.$$

Ответ: $M=91,99$ г/моль; $t_{\text{кипения раствора}}=100,19^\circ\text{C}$.

В заключение следует отметить, что использование межпредметных связей химии и математики предоставляет большие возможности для повышения интереса студентов к их изучению, активизации познавательной деятельности, а следовательно, и для эффективности всего учебного процесса [4-6].

Список литературы

1. Азизова Л.Р, Гусейнов Р.М., Гусейнова Т.Р. Межпредметные связи химии и математики // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Психолого-педагогические науки. 2020. Т. 14. № 1. С. 25–32.

2. Селиверстова И.В. Решение расчетных задач на массовую долю растворенного вещества в контексте межпредметных связей химии и математики при подготовке к ЕГЭ по химии // В сборнике: Химическая наука и образование, проблемы и перспективы развития. Сборник научных статей по итогам международной конференции. Махачкала, 2024. С. 370–372.

3. Стрельников П.А. Сущность и содержание интеграционных образовательных процессов // Научно-педагогическое обозрение. 2016. № 3 (13). С. 169–175.

4. Витязева О.В., Наумова Л.А. Межпредметные связи химии и экологии в обучении студентов вузов // Современные достижения химико- биологических наук в профилактической и клинической медицине : Сборник научных трудов 4-й международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В. В. Лебединского, Санкт-Петербург, 07–08 декабря 2023 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2023. С. 169-173.

5. Пак М.С., Иванова И.С. Непрерывное химическое образование: методологические ориентиры // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2007. Т. 8. № 30. С. 128–136.

6. Стихова А.М. Развитие научно-исследовательской работы студентов при обучении химии в вузе с позиции взаимосвязи интегративного и дифференцированного подходов // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. 2017. № 5. С. 85–90.

УДК 378:54

Стихова А.М.

ГМУ имени адмирала Ф.Ф. Ушакова

Новороссийск

stihova.am@mail.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В ВУЗЕ

В статье рассматривается проблема организации самостоятельной работы в процессе обучения химии в вузе. Автор предлагает пути ее решения в аспекте взаимосвязи интегративного и дифференцированного подходов к обучению. Раскрыта интегративно-дифференцированная сущность самостоятельной работы в рамках развития ее теории. Представлена авторская система оценивания уровня самостоятельной работы, в том числе с использованием компьютерных технологий.

Ключевые слова: самостоятельная работа, интегративно-дифференцированный подход, уровень самостоятельной работы, система оценивания.

Stikhova A.M.

*Admiral F.F.Ushakov State Maritime University
Novorossiysk*

ORGANIZATION OF INDEPENDENT WORK OF STUDENTS AT THE UNIVERSITY

The article deals with the problem of organizing independent work in the process of studying chemistry at a university. The author suggests ways to solve it in terms of the relationship between integrative and differentiated approaches to learning. The integratively differentiated essence of independent work within the framework of the development of its theory is revealed. The author's system for assessing the level of independent work, including using computer technology is presented.

Keywords: *independent work, integrative-differentiated approach, level of independent work, assessment system.*

Современные Положения о высшей школе определяют самостоятельную работу студентов как основу вузовского обучения. Учебная программа любой вузовской дисциплины отводит половину времени, а то и больше, самостоятельной внеаудиторной работе. И поэтому от того насколько эффективно студенты владеют технологией самостоятельной работы, зависит успешность усвоения содержания учебных дисциплин.

Применительно к педагогике высшей школы самостоятельная работа студентов рассматривается как формирование качеств личности, влияющих на подготовку к будущей профессиональной деятельности. Вследствие этого, оказание необходимой помощи студентам, особенно первокурсникам, в организации самостоятельной работы студентов остается, по-прежнему весьма актуальной. Несмотря на то, что самостоятельная работа является ведущей формой процесса обучения в вузе, ее организация всё еще не получила развития, соответствующего современному уровню высшего образования.

По всеобщему признанию, если уровень самостоятельной работы невысок, то, как следствие, у студентов старших курсов возникают сложности при написании итоговой аттестационной

работы. Чтобы создать современную систему самостоятельной работы, надо иметь ввиду следующее.

Во-первых, самостоятельная работа является сложным, многогранным видом учебной деятельности, зависящей, в первую очередь, от индивидуальных особенностей личности студента.

Во-вторых, самостоятельная работа должна быть управляема и роль преподавателя не должна ограничиваться только созданием самих дидактических материалов.

В-третьих, в отличие от традиционного оценивания продуктов самостоятельной работы — предметных знаний и умений — должна быть создана система оценивания и контроля самого процесса самостоятельной работы [1, 2].

При условии понимания самостоятельной деятельности, как универсальной интегративной компетенции, самостоятельная работа становится функцией процесса, в котором особое внимание уделяется способам и механизмам достижения ее результатов.

Организация самостоятельной работы рассматривается в системе взаимосвязи интегративного и дифференцированного подходов. Интеграция и дифференциация представлены в разработанной методической системе как единство многообразного. До сего времени проблема самостоятельной работы в аспекте взаимосвязи интегративного и дифференцированного подходов в дидактике не рассматривалась [3].

На примере обучения общей и неорганической химии, создана методическая система, являющаяся примером реализации теоретических представлений об интегративно-дифференцированной сущности самостоятельной работы. Прежде всего, интегративно-дифференцированный подход к самостоятельной работе характеризуется особой структурой содержания учебной дисциплины. Дифференциация предполагает выделение основных структурных элементов как в предметном содержании, так и в процессе его усвоения. Интеграция включает установление различного вида новых связей как внутриспредметного, так и междисциплинарного характера. В том числе, например, со специальными инженерно-экологическими дисциплинами [1].

Разработана методика оценивания и контроля самого процесса самостоятельной работы, которая включает параметры и шкалу оценивания каждого параметра и самостоятельной работы в целом. Предлагается мониторинг уровня самостоятельной работы на примере реферативной, проектной и курсовой работы студентов. Внедрена в практику обучения по химико-экологическому направлению высшего образования уникальная компьютерная программа, которая реализует алгоритм оценивания самостоятельной работы и при этом учитывает уровень выполнения основных пунктов работы и особенности ее написания.

В ходе разработки методики самостоятельной работы ставилась задача создания такой системы, которая на основе интегративно-дифференцированного подхода обеспечивала бы использование различных видов работы студентов. Соответственно, была разработана классификация самостоятельной работы в зависимости от выполняемой функции:

- информативная, к которой относится работа с литературой, дополняющей лекции;
- практико-ориентированная, куда включается экспериментальная работа;
- научно-ориентированная, содержащей элементы научного исследования;
- контролирующая, охватывающая всевозможные тесты, задачи, рубежный контроль [1, 2].

В части теории, опирались на ведущие принципы дидактики и психологии усвоения знаний и личностного развития студентов. Реализуется одна из важнейших функций системного подхода — интегративная, но с учетом дифференцированного подхода к обучению студентов. Рассмотрение самостоятельной работы с позиций интегративно-дифференциального подхода расширяет представления о самостоятельной работе и дает толчок к дальнейшему развитию ее теории.

Наибольшую актуальность приобретает самостоятельная работа в условиях дистанционного обучения. Характерной особенностью дистанционного обучения является организация учебного процесса вне аудитории и при отсутствии непосредственного контакта с преподавателем. Понятие

“дистанционное обучение” указывает на то, что между студентом и преподавателем существует расстояние. Эффективность дистанционного обучения связана непосредственно с наличием у обучаемых сформированных умений и навыков самостоятельной работы и мотивации к самостоятельной деятельности. Дистанционные, в том числе в онлайн -технологии, это всего лишь средство обучения, которое в свою очередь, может привести к повышению уровня самостоятельной работы обучающихся [4]. Однако, для этого необходимо понимание сущности самостоятельной работы и создание научной системы ее организации в вузе.

Список литературы

1. Стихова А.М. Самостоятельная работа в системе взаимосвязи интегративного и дифференцированного подходов при обучении химии в вузе: монография. Новороссийск: ГМУ имени адмирала Ф.Ф. Ушакова, 2015. 118 с.

2. Стихова А.М. Самостоятельная работа студентов при обучении химии в вузе // Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета. 2023. № 2 (174). С. 197–211.

3. Стихова А.М. Методологические проблемы организации самостоятельной работы студентов на современном этапе обучения химии в вузе // Свиридовские чтения-2024. Материалы X Международной конференции [Электронный ресурс]. Белорус. гос. ун-т; редкол: Т.Н. Воробьева (гл. ред.), О.Н. Врублевская, Е.И. Василевская. Минск: Государственное предприятие «СтройМедиаПроект», 2024. 338 с

4. Витязева О.В., Наумова Л.А. Применение информационно-коммуникационных технологий при изучении химии // Информационные технологии в современном инженерном образовании: Материалы II межвузовской научно-практической конференции, Петергоф, 25 марта 2021 года. Петергоф: Военный институт (железнодорожных войск и военных сообщений) Федерального государственного казенного военного образовательного учреждения высшего образования «Военная академия материально-технического обеспечения им. генерала армии А.В. Хрулева» Министерства обороны Российской Федерации, 2021. С. 56–60.

УДК 378:54

Суханов С.В., Новик И.Р.

*Нижегородский государственный педагогический университет
им. К. Минина» (Мининский университет)*

Нижний Новгород

sukhanov.sergej2001@yandex.ru, irnovik@mail.ru

ЭЛЕМЕНТЫ НАСТАВНИЧЕСТВА КАК ИНСТРУМЕНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ШКОЛЬНИКАМИ

В статье описан опыт разработки и апробации методической системы обучения с элементами технологии наставничества. Наставнику отводится важная роль в развитии исследовательских умений и навыков школьников. Индивидуализация процесса обучения за счет элементов технологии наставничества, выполнение научно-исследовательской работы позволит школьникам повысить свой личностный интерес к научной деятельности.

Ключевые слова: *наставничество, наставник, научно-исследовательская деятельность, исследовательские умения, методическая система обучения, индивидуализация процесса обучения.*

Suhanov S.V., Novik I.R.

Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University

Nizhny Novgorod

ELEMENTS OF MENTORING AS A TOOL FOR CARRYING OUT RESEARCH ACTIVITIES BY SCHOOLCHILDREN

The article describes the experience of developing and testing a methodological training system with elements of mentoring technology. The mentor has an important role to play in the development of students' research skills. The individualization of the learning process through the elements of mentoring technology, the performance of research work will allow students to increase their personal interest in scientific activities.

Keywords: *mentoring, mentor, research activities, research skills, methodological training system, individualization of the learning process.*

Наставничество, представляющее собой процесс передачи знаний и умений через личный пример, является одной из наиболее древних практик, способствовавших прогрессу человечества [5]. В контексте научно-исследовательской деятельности школьников, наставничество приобретает особую значимость, помогая им не только освоить основы исследовательской работы, но и развивать критическое мышление, самостоятельность и стремление к новым открытиям. Не менее важным является и эмоциональный аспект наставничества. Наставник, поддерживая и мотивируя ученика, помогает ему справляться со стрессом и трудностями учебного процесса. Это способствует улучшению психологического климата в образовательном учреждении и формированию позитивного отношения к учению и саморазвитию.

Актуальность данной темы обусловлена необходимостью изучения и совершенствования наставнической работы с целью повышения интереса и мотивации, а также достижения более высокого уровня самостоятельности и познавательной активности обучающихся. Кроме того, наставничество способствует формированию у обучающихся ценностных ориентаций [1].

В современном мире, где информации слишком много, а время бежит с небывалой скоростью, школьники нуждаются в опытных наставниках, которые помогут им ориентироваться в потоке знаний, развить аналитические способности и научиться самостоятельно решать исследовательские задачи.

Целью статьи является освещение результатов исследовательской работы, направленной на выявление влияния элементов технологии наставничества на осуществление научно-исследовательской деятельности школьниками.

В ходе педагогического эксперимента были выделены и использованы для разработки методической системы обучения следующие элементы технологии наставничества [3]:

1. Ускоренное приобретение знаний и практических навыков за счет индивидуализации образовательного процесса.

2. Ориентация в информационном пространстве, где наставник выступает в роли фильтра, помогая ученику отличать достоверную информацию от ложной и эффективно использовать информационные ресурсы.

3. Формирование доверительных отношений, где наставник создает атмосферу доверия и безопасности, в которой ученик может свободно задавать вопросы, делиться своей точкой зрения и получать обратную связь.

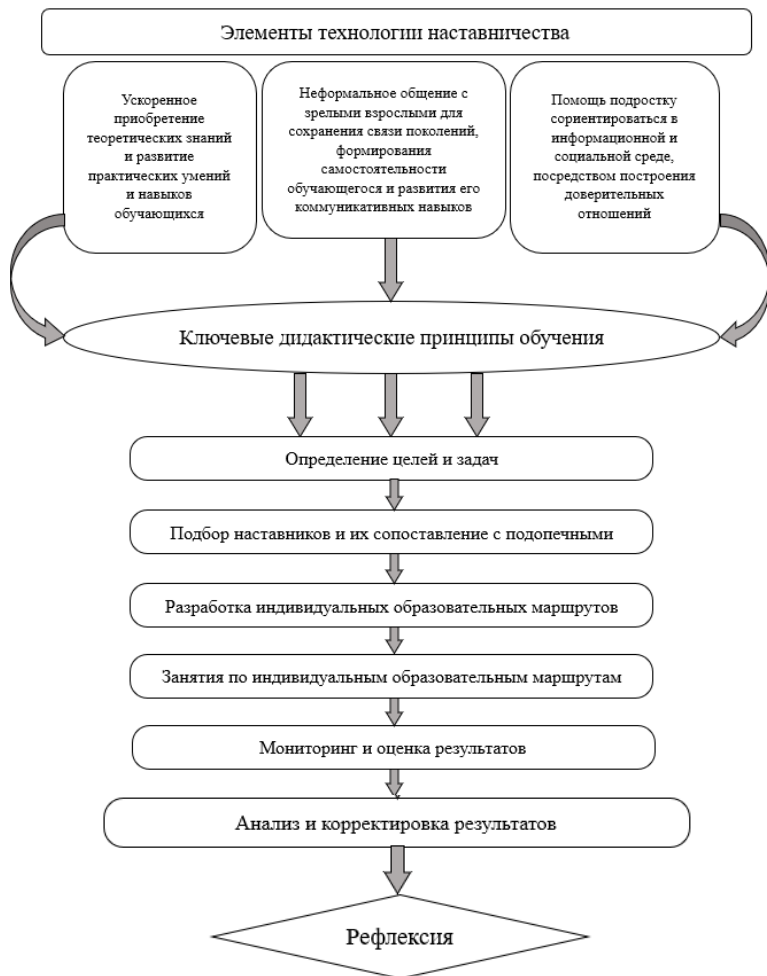


Рис. 1. Методическая система обучения на основе элементов технологии наставничества

Для оценки влияния разработанной методической системы на процесс обучения, развития исследовательских умений и навыков школьников применялись следующие методики [4]:

1. Методика на выявление исследовательского навыка задавать вопросы (модификация методики Н. Б. Шумаковой), которая предназначена для оценки способности учащихся формулировать вопросы, которые могут направить исследование к пониманию изучаемой темы.

2. Методика «Умозаключения» Э. Замбацявичене, предназначенной для оценки логического мышления и умения учащихся делать обоснованные выводы на основе полученной информации.

3. Методика на выявление исследовательского навыка выдвигать гипотезу по модификации методики А. И. Савенкова, которая помогает определить навык формулировать предположения.

4. Методика Л. Ф. Тихомировой на умение наблюдать, направленной на развитие и оценку навыков внимательного и целенаправленного наблюдения.

Результаты педагогического эксперимента показали прямую зависимость между эффективностью использования элементов наставничества, остаточными знаниями и возрастными особенностями обучающихся. Несмотря на это, у всех обучающихся наблюдалось развитие исследовательских умений и навыков, улучшение навыков критически оценивать информацию, выявлять противоречия и формировать собственное мнение, а также стали более заинтересованы в исследовательской деятельности, проявили большую активность и самостоятельность. Исследовательские работы учащихся, которые были написаны в ходе педагогического эксперимента были представлены на научных конференциях НОУ «Первые шаги в науку» школьного этапа и «Эврика» городского этапа. Все обучающиеся получили достаточно высокие оценки жюри и получили соответствующие дипломы, что показывает положительные результаты апробации разработанной методической системы обучения.

Элементы технологии наставничества являются ценным «инструментом» образовательной системы, который может способствовать активному развитию исследовательских умений и

навыков школьников, изучению как отдельных дисциплин, так и освоению всего объема материала, которое стоит перед учениками в школе. Конкретно в химии — с помощью наставника ученики развивают научное и критическое мышление, исследовательские умения, практические навыки, а также повышается интерес к изучению химических наук. Важно отметить, что наставничество не является панацеей, а требует внимательного подхода к подбору наставников и разработке специальных программ обучения.

Наставничество — это не просто передача знаний, а глубокое взаимодействие, которое помогает ученикам расти и развиваться как личностям. В контексте научно-исследовательской деятельности школьников, наставничество играет ключевую роль, помогая им осуществлять открытия, развивать творческие способности и готовиться к успешной карьере в науке [2].

Список литературы

1. Батыгин Д.И., Суханов С.В., Новик И.Р. Наставник — «путеводитель» студента в университете // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. науч. Тр. 4-й Международной конференции, посвященной 135-летию со дня рождения профессора В.В. Лебединского. 7-8 декабря 2023 года / под ред. Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной. Ч. 2. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023. С. 163–166.

2. Гордеева Н.А. Формирование компетентности учащегося в проектной деятельности: дис. ... канд. пед. наук. Оренбург, 2005. 200 с.

3. Журавлева Н.Н. Организация наставничества как необходимое условие управления качеством образования [Электронный ресурс] / Н.Н. Журавлева, И.А. Тальшинская // Вестник педагогических инноваций. 2022. № 2. С. 14–22.

4. Загвязинский В.И. Методология и методы психолого-педагогического исследования: учеб. пособие для студ. высш. пед. учебных заведений / В. И. Загвязинский, Р. Аттаханов. М., 2006.

5. Корольков А.А. Философия учительства и тьюторство [Электронный ресурс] // Педагогика. 2020. № 9. С. 5–17.

Тешаева Х.Ш., Расулова Ю.З.

*Бухарский государственный медицинский институт имени
Абу Али ибн Сина*

Бухара, Узбекистан

teshayevaxurshidabonu5@gmail.com

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГРЫ «МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ДОМИНО» НА УРОКАХ БИОХИМИИ

Игра проводится по правилам игры в домино. Участники получают «камни» домино, карточки (листочки) с химическими вопросами. Использование игр помогает в решении проблем теории и практики химико-биологического образования в медицинском вузе.

Ключевые слова: *игры в обучении, домино, углеводы.*

Teshaeva H.Sh., Rasulova Yu.Z.

Bukhara State Medical Institute

Bukhara, Uzbekistan

USING THE GAME «MATHEMATICAL DOMINOES» IN BIOCHEMISTRY LESSONS

The game is played according to the rules of the game of dominoes. Participants receive domino «stones», cards (leaflets) with chemical questions. The use of games helps in solving problems of theory and practice of chemical and biological education at a medical university.

Keywords: *learning games, dominoes, carbohydrates.*

Целью дидактических игр являются формирование общеобразовательных навыков, творческих способностей, объяснение, выявление и анализ новых ситуаций.

Дидактические игры выполняют следующие задачи:

- Формирование общеобразовательных умений, воспитание творческих способностей, в том числе объяснение, выявление и анализ новых ситуаций (преподаватель).
 - Умение научить логическому мышлению, речи (студент).
 - Интерес-побуждение участников к самостоятельному выводу, поощрение учебной деятельности.
 - Формирование учебной ответственности, коммуникативности.
- Реализация ситуации в игровых методах происходят по следующим направлениям:

1. Перед учащимися ставится цель в виде задания;

- 2) учебная деятельность подчиняется правилам игры;
- 3) в качестве инструмента используется учебный материал;
- 4) введение в учебную деятельность элементов соревнования, преобразующих дидактическое учебное задание в игру;
- 5) оценка за выполнение дидактического задания зависит от результата игры.

Решение проблемы, показанной в игровой ситуации, основано на совместной активной работе участников. У участников-испытуемых есть одна обязательная цель — решить задачу. Разрабатываемая игра должна быть максимально жизнеспособной, но не слишком сложной и трудной для участников. Рассмотрим пример игры «Математическое домино».

1. В игре представлены три группы (учащиеся сидят в трёх рядах в классе).

2. Игра проводится по правилам игры в домино по мере получения косточек домино — карточек с химическими вопросами. Например, «Камень» домино, относящийся к окончанию главы «Углеводы» или любой другой может выглядеть следующим образом:

12,3	20
------	----

На первом фрагменте камня начертано число 12,3, на втором — 20. Игра проводится в следующем порядке. Группы из 12 камней-домино, аналогичные представленным на рисунке, распределяются случайно. Определяется, какая команда начнет бросать первой. Команда новичков «бросает» первый «камень», приклеивая его скотчем в центре доски. Допустим, это описанный выше «камень». Команды быстро возобновляют числа на карточках в виде домино с процедурой решения вопроса на руках. К «камню» с надписью «20» приклеивается правая сторона первого «камня» на доске как вторая. Какая бы команда ни выполнила расчет правильно и имела бы «камень», начинающийся с надписи «20», например:

20	74
----	----

Эта команда окажется второй, приклеившей камень на доску. Такой «камень» может выглядеть так.

12,3	20	20	74
------	----	----	----

Также можно приклеить «камень» слева от первого «камня» для этого нужно будет с внутренней стороны «камней» справа

определить камень с номером, равным 12,3. Этот «камень» будет следующим.

В результате на доску боком высыпаются три «камня».

24,4	12,3	12,3	20	20	74
------	------	------	----	----	----

Игра продолжается. Команда, которая раньше всех наклеит все свои «камни» на доску становится первой, позже — соответственно второй и третьей.

Выводы. Дидактические игры решают следующие задачи: формирование общеобразовательных навыков, воспитание творческих способностей, в том числе объяснение, выявление и анализ новых ситуаций. С помощью описанного метода достигнуты хорошие результаты учебного процесса.

Список литературы

1. Нурутдинова Ф., Туксанова З., Расулова Ю. Исследование физико-химических свойств биополимеров хитин-хитозан, синтезированных из подплотников *Apis Mellifera* // E3S Web of Conferences. EDP Sciences, 2024. Т. 474. С. 01002
2. Nurutdinova F. The effect of using an electronic textbook in higher educational institutions in laboratory lessons in chemistry. *Новости образования: исследование в XXI веке.* 2023. Т. 2 (16). С. 390–407. <http://nauchniyimpuls.ru/index.php/noiv/article/view/131543>.
3. Нурутдинова Ф.М. Текстиль на основе хитозана и его производных использовать в полевых условиях // *Новости образования: исследование в XXI веке.* 2023. 2.15. С. 476–491.
4. Нурутдинова Ф.М. Современные информационные технологии — требование времени // *Новости образования: исследование в XXI веке.* 2023. 2.15. С. 461–475.
5. Muidinovna, Nurutdinova F. Application of chitosan and its derivatives in medicine // *Pedagog.* 2023. 6.10. P. 180–197.

УДК 378.147:[61+57]

**Фельдман Б.В., Сентюрова Л.Г., Хужахметова Л.К.,
Берлякова Е.М., Мазлов А.М.**

*Астраханский государственный медицинский университет
Астрахань
bronislav.feldman@gmail.com; sentlj2012@yandex.ru;
lika.huzhahmetowa@yandex.ru; berlelena@yandex.ru;
mazalex87@mail.ru*

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ГЕНЕТИКИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

В работе рассматриваются варианты комплексного подхода в изучении вопросов общей генетики в зависимости от факультета-лечебный, педиатрический, медико-профилактический, фармацевтический или стоматологический. Обращается внимание на применение интерактивных методов обучения.

Ключевые слова: генетика, междисциплинарные связи, методы обучения.

**Fel'dman B.V., Sentyurova L.G., Huzhahmetova L.K.,
Berlyakova E.M., Mazlov A.M.**

*Astrakhan State Medical University
Astrakhan*

FEATURES OF TEACHING GENETICS AT A MEDICAL UNIVERSITY

The paper considers options for an integrated approach to the study of general genetics, depending on the faculty-therapeutic, pediatric, medical, pharmaceutical or dental. Attention is drawn to the use of interactive teaching methods.

Keywords: genetics, interdisciplinary connections, teaching methods

Генетика — один из основных разделов современной биологии. В средней школе обучающиеся изучают основные закономерности наследственности и изменчивости [1]. Для школьников, обучающихся в профильных химико-биологических классах, предусмотрено углубленное изучение общей генетики, генетики человека и медицинской генетики [2–4]. На базе кафедры биологии и ботаники ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России по программе дополнительного образования проводятся занятия по биологии со школьниками медицинских классов (10 и 11) МБОУ

г. Астрахани «Лицей № 1», а также со слушателями подготовительного отделения АстГМУ.

Особое внимание изучению генетики уделяется при работе со студентами лечебного, педиатрического, стоматологического, фармацевтического, медико-профилактического факультетов и факультета клинической психологии.

Стратегической целью преподавания генетики является получение студентами современных знаний о геноме человека, молекулярной и популяционной генетике, а также о причинах возникновения, методах диагностики и профилактики наследственных заболеваний человека. Обязательно указываются особенности применения методов генетики при изучении наследственности и изменчивости человека [5]. Особое внимание уделяется профилактике наследственных заболеваний в плане объяснения вреда курения, алкоголя, наркотических веществ. Знания, полученные студентами на I курсе, найдут практическое применение при изучении внутренних болезней, эндокринологии, хирургических болезней, акушерства и гинекологии, нервных болезней и др.

Теоретический материал излагается на лекциях, с использованием современных методик педагогики [6]. На практических занятиях студенты расширяют и закрепляют теоретические знания, с обязательной практической частью в виде решения ситуационных задач по генетике человека и медицинской генетике.

Ситуационные задачи, предлагаемые для решения студентам, оригинальны и охватывают особенности аутосомно-доминантного (некоторые формы полидактилии и синдактилии), аутосомно-рецессивного (фенилкетонурия, альбинизм), X-сцепленного доминантного (фолликулярный кератоз, витамин-D-резистентный рахит), X-сцепленного рецессивного (гемофилия А, дальтонизм, мышечная дистрофия Дюшена), Y-сцепленного (гипертрихоз, некоторые формы ихтиоза) типов наследования, а также имеются задачи по молекулярной генетике. Задачи составлены с учетом современных сведений о механизмах наследования признаков с учетом пенетрантности, экспрессивности и конкордантности. Имеются также задачи на неполное доминирование (различные варианты цистинурии), кодоминирование (IV группа крови),

сверхдоминирование (гетерозиготы по серповидноклеточной анемии не болеют малярией), аллельное исключение (мозаичность распределения потовых желез в коже человека в результате инактивации одной из X-хромосом).

Особое внимание уделяется наследованию групп крови (системы АВО, резус, MN и др.). Полученные студентами знания пригодятся в дальнейшем врачу любой специальности. При разборе материала подчеркивается необходимость переливания строго одногруппной крови, преподаватель рассказывает также о пробах на индивидуальную совместимость. Критикуются понятия «абсолютный донор» и «абсолютный реципиент», приводятся доказательства, с точки зрения современной медицины. Изучаются случаи необычного наследования групп крови (бомбейский феномен). Для изучения курса акушерства и гинекологии представляет интерес механизм развития резус-конфликта между матерью и плодом. Эту тему также подробно изучают со студентами I курса на занятиях по генетике, при этом рассчитывается вероятность развития резус-конфликта в каждом конкретном случае ситуационной задачи.

На лекциях и практических занятиях студентам представляют генетическую классификацию наследственных болезней человека. В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и взаимодействие организма и среды. Большая часть наследственной патологии реализуется на ранних этапах онтогенеза — это врожденные наследственные заболевания (фенилкетонурия, альбинизм, полидактилия, гемофилия А и др.). Некоторые наследственные болезни начинают проявляться только у людей старше 20–30 лет (возрастная дегенерация макулы, семейная гиперхолестеринемия, наследственный гемохроматоз, тромбофилия) — это наследственные неврожденные заболевания.

Согласно генетической классификации, наследственные заболевания делят на 5 групп: генные болезни (вызваны генными мутациями), хромосомные болезни (вызваны хромосомными или геномными мутациями), болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные), генетические болезни соматических клеток (ретинобластома, опухоль Вильмса), болезни с генетической несовместимостью матери и плода. Также

в отдельные группы выделяют митохондриальные болезни (синдром Кейриса–Сейра), болезни экспансии тринуклеотидных повторов (хорея Гентингтона).

Рассматриваются механизмы первичной и вторичной дифференциации пола человека и причины развития у человека тестикулярной феминизации (синдром Морриса), феномен геномного импринтинга, болезни геномного импринтинга (синдром Прадера–Вилли, синдром Ангельмана).

Ситуационные задачи по популяционной генетике позволяют рассчитать частоты встречаемости генотипов при известной частоте доминантных и рецессивных аллелей (с использованием формул закона Харди-Вайнберга).

Преподавание генетики иностранным студентам 1-го курса, обучающимся как на русском языке, так и на языках-посредниках (английском и французском), имеет свои особенности. Прежде всего, часто приходится объяснять традиционные семейные ценности (в семье есть муж, жена, дети). Недопустимо говорить «родитель 1» и «родитель 2», как иногда пытаются сказать некоторые иностранные студенты.

Для оптимизации изучения генетики на кафедре биологии и ботаники разработаны методические рекомендации для студентов для работы на практических занятиях под руководством преподавателя, а также для самостоятельной работы студентов при подготовке к занятиям [7, 8]. Создан словарь генетических терминов и понятий. Имеются тесты для контроля входного и конечного уровня знаний, а также набор задач по общей генетике, генетике человека и медицинской генетике различного уровня сложности. На каждом занятии проводится актуализация знаний студентов.

При проведении лекций и занятий используется наглядный материал в виде презентаций, с акцентом на медицинское значение изучаемой темы. Например, фотографии и рентгенограммы конечностей людей с полидактилией, синдактилией, брахидактилией. Демонстрируются фото из открытых источников людей с альбинизмом, гемофилией (родословные больных гемофилией, а также поражение суставов при гемофилии – гемартрозы), синдромом Дауна, синдромом Клайнфельтера, Эдвардса, Шерешевского–Тернера и др. Имеются иллюстрации,

наглядно показывающие, как видит мир здоровый человек и люди, страдающие различными формами дальтонизма. Демонстрируются методики и результаты цитогенетического, биохимического, близнецового методов исследования, а также методы пренатальной диагностики (амниоцентез, хориоцентез, ультразвуковое исследование и др.). Подчеркивается актуальность и важность ранней диагностики и профилактики наследственных заболеваний. В качестве наглядного примера рассматривается диагностика синдромов Шерешевского–Тернера, Клайнфельтера, трисомии X по количеству телец Барра. По этой теме студенты также решают ситуационные задачи.

При изучении темы «Изменчивость» особое внимание уделяется проблемам мутагенеза, тератогенеза и канцерогенеза. Изучаются особенности механизмов наследования, профилактики и ранней диагностики мультифакториальных заболеваний (болезней с наследственной предрасположенностью — бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь и др.).

Список литературы

1. Медицинская генетика: учебное пособие / Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф.; пер. с англ. А.Ш. Латыпова; под ред. Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.: ил.

2. Биология: учебник для студентов высших учебных заведений / под ред. акад. РАО Н.В. Чебышева. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 640 с.: ил.

3. Биология: учебник в 2 кн. Под ред. В. Н. Ярыгина. 2 кн. М.: ГЭОТАР-Медиа. Т. 1. 2021. 725 с.

4. Клиническая генетика: учебник / под ред. Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 592 с.

5. Берлякова Е.М. Тесты по биологии для иностранных студентов лечебного факультета на французском языке=Les questions choix multiples de biologie pour les etudiants etrangers de la faculte de medecine generale en francais / Е.М. Берлякова, А.К. Ажикова; Астраханский ГМУ. Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. 91 с

6. Орлянская Т.Я., Акушина Г.А. Инновационный подход в преподавании основ медицинской генетики на кафедре биологии медицинского университета // Международный журнал

прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12-8. С. 1536–1539.

7. Рожкова И.С. Методические рекомендации к лабораторным занятиям по биологии для иностранных студентов стоматологического факультета=Les consignes methodiques pour les cours pratiques de biologie pour les etudiants etrangers de la faculte de medecine dentaire (la premiere partie). Ч. I / И.С. Рожкова, Б.В. Фельдман, А.К. Ажикова; Астраханский ГМУ. Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2016. 100 с.: ил.

8. Сборник задач по медицинской генетике для иностранных студентов фармацевтического факультета=Les exercices de la genetique medicale pour les etudiants etrangers de la faculte de pharmacie / Б.В. Фельдман, И.С. Рожкова, А.К. Ажикова, Е.М. Берлякова; Астраханский ГМУ. Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2018. 39 с.

УДК 577.121:616.314

Яроватая М.А.¹, Цыганов В.С.¹, Юшкова Е.И.¹, Митина В.С.²

¹*Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева*

²*БОУ ОО «Созвездие Орла»*

Орел

*may0330@mail.ru, tsyganov.valeri@yandex.ru,
chemistry.med@yandex.ru*

ИЗУЧЕНИЕ СРЕДСТВ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА В РАМКАХ ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА «БИОХИМИЯ ПОЛОСТИ РТА»

Биологическая химия, биохимия полости рта относится к обязательной части образовательной программы для студентов специальности «Стоматология». Медико-биологическая дисциплина нужна студентам для освоения предметов клинического профиля. В рамках элективного курса проанализирован арсенал современных средств, применяемых для гигиены и профилактики заболеваний полости рта.

Ключевые слова: *биохимия, медицина, средства гигиены и профилактики заболеваний полости рта.*

Yarovataya M.A.¹, Tsyganov V.S.¹, Yushkova E.I.¹, Mitina V.S.²

¹*Orel State University named after I.S. Turgenev*

²*BEI OR "Sozvezdie Orel"*

Orel

THE STUDY OF ORAL HYGIENE PRODUCTS WITHIN THE ELECTIVE COURSE «BIOCHEMISTRY OF THE ORAL CAVITY»

Biological chemistry, biochemistry of the oral cavity belongs to the mandatory part of the educational program for students of the specialty «Dentistry». The medical and biological discipline is necessary for students to master clinical subjects. As part of the elective course, the arsenal of modern tools used for hygiene and prevention of oral diseases is analyzed.

Keywords: *biochemistry, medicine, hygiene products and prevention of oral diseases.*

Одной из приоритетных задач современного общества является сохранение и улучшение здоровья человека, в том числе и полости рта. Поддержание гигиены полости рта играет крайне важную роль в общем здоровье человека. Регулярное очищение ротовой полости позволит предотвратить различные заболевания, плохой запах изо рта, сохранить эстетику.

Еще с древних времен люди следят за состоянием полости рта. Пётр I издал указ, согласно которому было велено чистить зубы с мелом и протирать влажной тряпочкой. Ежедневно человек чистит зубы. Это простое действие уже не представляется возможным без применения какой-либо зубной пасты или зубного порошка. Множество современных средств для ухода за здоровьем ротовой полости предложено на рынке. Большинство из них, кроме полезных компонентов для очищения, дезодорирования и профилактики заболеваний, содержат и химические вещества, которые могут быть вредны для здоровья. Важно осознанно и правильно выбирать продукты для ухода за полостью рта: основные (зубные щетки, пасты, порошки) и дополнительные (ополаскиватели, зубные нити, ирригаторы, жевательные резинки).

В рамках реализации элективного курса «Биохимия полости рта» студентами II курса специальности «Стоматология» и школьниками был проанализирован арсенал современных средств для гигиены и профилактики заболеваний полости рта. Детально изучены зубные пасты, их классификация, состав, предложены рекомендации по индивидуальному подбору зубной пасты. Рассмотрены вопросы не только ежедневной гигиены полости рта, но и профессиональная гигиена ротовой полости.

Зубная система человека предназначена для измельчения пищи и формирования звуков. Питание играет важную роль в поддержании нормального функционирования организма. Качество продуктов питания влияет на здоровье человека, особенно через контакт с полостью рта и зубами [2]. Для поддержания здоровья важен контроль химического состава и качества пищи.

При употреблении большого количества углеводов и неправильной или нерегулярной гигиене полости рта появляется зубной налёт. Зубной налёт — это мягкая, липкая биоплёнка, которая состоит из бактерий, продуктов их жизнедеятельности, слюны, остатков еды и тканевого детрита (разрушенных клеток). Образование зубного налета начинается спустя 1 час после приема пищи: на приобретенную пелликулу зуба налипают бактерии. Примерно через 24 часа образуется незрелый (ранний) зубной налет. Через 72 часа формируется зрелый зубной налет. На 4–9-й день на зубной эмали формируется зрелая бляшка. Промежутки между призмами эмали увеличиваются. Микроорганизмы проникают в эти пространства, и начинается образование кариеса. Состав зубного налёта непостоянен и по мере его старения меняется. По мере роста налёта начинает преобладать анаэробная флора, для которой характерны высокая ферментативная активность и образование органических кислот. При участии бактериальных гликозилтрансфераз образуются липкие полисахариды (гликаны: леваны и декстраны), адсорбирующиеся на поверхности зуба, объединяющие микроорганизмы. В зубном налёте присутствуют кислая и щелочная фосфатазы, РНК-азы и ДНК-азы, ферменты гликолиза, ЦТК, пероксидазы. Активность ферментов возрастает при множественном кариесе и воспалении тканей пародонта [3].

Если зубной налёт не убирать, то образуется зубной камень — образования из кристаллов фосфата кальция внутри зубного налёта, тесно связанных с поверхностью эмали. Сначала образуется органическая матрица (зубной налёт) микроорганизмами ротовой полости. Затем происходит отложение минеральных соединений на органической матрице с образованием центров кристаллизации. Кристаллы в центрах минерализации начинают расти. Зубной камень, приводит к изменениям в тканях

зуба — кариесу. Проникая под край десны, он вызывает воспалительные патологии пародонта и другие осложнения, которые при отсутствии лечения могут привести к потере зуба [4].

Для поддержания здоровья используются различные зубные пасты. Однако химические компоненты в них могут быть вредными при накоплении в организме. И поэтому важно изучать воздействие зубных паст на зубную эмаль. Зубные пасты — это сложная многокомпонентная система, в состав которой входят как активные вещества, так и связующие и очищающие ингредиенты. Вместе эти компоненты создают формулу пасты и отвечают за то, чтобы она работала: очищала, укрепляла эмаль, защищала зубы от кариеса и уменьшала образование зубного налёта.

Зубная щетка — основной инструмент для удаления мягких отложений с поверхности зубов и дёсен. Как правило, применяется с использованием зубной пасты. Мануальная зубная щетка (монопучковая, классическая) и электрическая зубная щетка знакомы каждому из нас.

В начале XX века появилась первая зубная паста, которая освежала дыхание и очищала зубы от налёта. В своем составе она содержала специальную лечебно-профилактическую добавку — пепсин. Пепсин помогал растворять зубной налёт и отбеливать зубы. В 1955 году компанией Proctor Gamble была представлена первая в истории фторированная зубная паста «Crest with Fluoristat», обладающая противокариозным действием. Это было важнейшим открытием XX века в области гигиены полости рта.

Современные зубные пасты классифицируют на гигиенические, лечебно-профилактические пасты и лечебные [1].

Гигиенические зубные пасты (Lacalut, Colgate, Новый жемчуг) наиболее распространенные и часто используемые. Они созданы для механического удаления с эмали остатков пищи и налета. В этих пастах нет каких-либо лечебных компонентов, они созданы для ежедневного использования здоровых зубов. Основными компонентами любой гигиенической пасты являются: химически осажденный мел-абразив, глицерин — увлажнитель, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы — связующие вещества, лаурилсульфат натрия — ПАВ.

Гигиенические пасты для детей («Доктор заяц», «Дракоша») обладают хорошими вкусовыми свойствами за счет приятных

отдушек, в которые вводят различные эфирные масла и пищевые эссенции. Хорошие вкусовые свойства детских гигиенических паст — их главная особенность. Это помогает быстрее приучить детей к ежедневной чистке зубов, превращая необходимую процедуру в приятную.

Лечебно-профилактические зубные пасты делятся на: противовоспалительные, противокариозные, снижающие чувствительность зубов, отбеливающие. В состав лечебно-профилактических паст входят компоненты, обладающие профилактическим, антибактериальным или лечебным действием. Они устраняют воспаления, предотвращают кариес и подходят для ежедневной чистки. Но при частом нанесении могут повреждать эмаль или нарушать естественную микрофлору полости рта. И поэтому перед использованием необходимо проконсультироваться со стоматологом. Основными компонентами являются: ксилит, гидратированный диоксид кремния, триклозан, глицерофосфат кальция, гидроксиапатит, фториды.

Ксилит — березовый сахар, многоатомный спирт замедляет рост бактерий, которые играют главную роль в разрушении зубов, переводя сахарозу в молочную кислоту. Гидратированный диоксид кремния — вещество, обладающее выраженным чистящим действием. Триклозан — компонент, придающий зубной пасте антибактериальный эффект. Он попадает внутрь бактерии через стенки и нейтрализует жизненно важный для ее существования фермент. Со временем микроорганизмы вырабатывают антитела, устойчивые к триклозану. Это значит, что при длительном использовании препарата, его эффективность значительно снижается. Глицерофосфат кальция способствует минерализации и восстановлению эмали. В отличие от других кальцийсодержащих компонентов, отлично взаимодействует с природными тканями эмали. Восполняет недостающие элементы и позволяет избежать появления кариеса. Гидроксиапатит — минерал природного происхождения. По своей структуре он идентичен веществу, из которого на 70% состоят твердые ткани зуба. Благодаря этому гидроксиапатит свободно связывается с естественной костной структурой и восстанавливает ее. Фториды защищают эмаль от воздействия кислотной среды, которая приводит к появлению на поверхности очагов кариеса. При взаимодействии со слюной из

фторидов выделяется чистый фтор, который интегрируется в твердую структуру зуба. Чрезмерное количество фтора опасно для организма. И поэтому в гигиеническую продукцию его вводят в количестве, не превышающем 1450–1650 ppm.

Отбеливающие пасты работают по принципу воздействия с помощью особых компонентов (абразивных и химических) на зубную эмаль. Абразивные — грубые компоненты, которые механически удаляют загрязнения. Отличается высокой степенью агрессии и при чрезмерном использовании утончают эмаль, что способствует повышению чувствительности зубов и увеличивает риск появления кариеса. Карбонат кальция — дешевый и доступный, поэтому применяется в бюджетных зубных пастах, выполняет лишь грубую абразивную функцию. Диоксид титана считается одним из самых эффективных компонентов. Он хорошо удаляет с поверхности зубов твердый налет, осветляет их на несколько тонов. При этом практически не оказывает травмирующего действия. Благодаря этому подходит для использования людьми с чувствительными зубами.

Химические — природные компоненты, которые размягчают твердый налет и способствуют его легкому удалению. Такая продукция считается более безопасной и натуральной. Она менее эффективна, но позволяет сохранить зубы от повреждений. Молекулы активного кислорода проникают через окаменевший налет и растворяют его изнутри. Это позволяет избежать агрессивного механического воздействия. Чем сильнее паста отбеливает зубы, тем опаснее она для эмали, так что использовать отбеливающие пасты длительное время не рекомендуется! Если у вас чувствительные дёсны и эмаль, не используйте абразивные зубные пасты, то есть те, в которых содержатся крупные отбеливающие и полирующие частицы [5].

Лечебные зубные пасты — это специальные средства для решения конкретных проблем полости рта. В отличие от обычных комплексных паст, лечебные средства не всегда могут использоваться ежедневно. Все лечебные пасты помогают восстановиться тканям полости рта после проведенного лечения.

Лечебные пасты классифицируют по действию: против пародонтоза; для лечения кариеса; для избавления от зубного

камня; для снижения чувствительности зубов; для восстановления эмали.

Зубная паста с высоким содержанием хлоргексидина применяется для лечения инфекционных заболеваний органов полости рта. Триклозан является синтетическим антибиотиком, поэтому постоянное использование может вызвать кишечный дисбактериоз. Фторидсодержащие зубные пасты признаны наиболее эффективными средством профилактики кариеса.

Используя теоретические сведения, полученные в ходе литературного обзора, выполнили эксперимент [2]. Экспериментальным путем определили pH среды и пенообразующую способность зубных паст разных марок (Lacalut Sensitive, Colgate «Лечебные травы», Paradontax, Лесной бальзам «Укрепление»).

Таблица 1

pH и пенообразующая способность различных зубных паст

Марка зубной пасты	Значение pH	Среднее значение высоты столба пены за 3 измерения, мм
Lacalut Sensitive	8,0	139
Colgate «Лечебные травы»	8,0	152
Paradontax	7,0	140
Лесной бальзам «Укрепление»	7,0	144

Полученные данные соответствуют показателям, заявленным производителем на упаковке.

Итак, необходимо правильно подобрать себе зубную пасту. Поиск пасты будет проще, если четко определиться с тем, какую проблему с зубами нужно решить. Во-первых, получите у стоматолога профессиональные рекомендации по выбору зубной пасты, учитывая состояние ваших зубов и десен. Во-вторых, выбирайте пасту, соответствующую вашим потребностям: отбеливание, предотвращение кариеса, для чувствительных зубов

и прочее. В-третьих, останавливайтесь на качественных средствах гигиены ротовой полости от надежных производителей, уделяя внимание составу и репутации фирмы [1].

Проанализировав данные, пришли к выводу, что широкий спектр различных средств гигиены полости рта, правильно подобранных, позволит сохранить здоровье полости рта. Важно пользоваться рекомендациями по использованию зубной пасты и средств гигиены: правильная техника чистки зубов; регулярность чистки (не менее 2 раз в сутки); уход за языком и деснами.

Таким образом, на современном рынке представлен огромный перечень эффективных средств по уходу за зубной системой и профилактики заболеваний полости рта. Правильный выбор препаратов профилактики и защиты — залог здоровья полости рта. Комплексное изучение состава и влияния компонентов средств по уходу за ротовой полостью позволяет осознанно подходить к выбору средств индивидуальной гигиены.

Список литературы

1. Гунчев В.В. Профилактика стоматологических заболеваний / В.В. Гунчев, И.С. Рединов, Л.Л. Сосулина. Ижевск, 2008. 323 с.

2. Кислотно-щелочной баланс полости рта. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.dental86.ru/pacientam/etodolzhen-znat/pitanie-i-zdorove-zubov/kislотно-shhelochnoj-balans-polosti-rta.html>

3. Микаелян Н.П., Комаров О.С. Биохимия твердых тканей полости рта в норме и при патологии: учебное пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. М., 2019. 71 с.

4. Профилактика кариеса зубов у детей дошкольного возраста: учебное пособие / авт.-сост.: Е.Е. Маслак, В.Р. Огонян, И.В. Афонина и др. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2021. 84 с. Текст: электронный. ISBN 978-5-9652-0648-3.

5. Состав зубной пасты. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apteka.ru/asha/product/lesnoj-balzam-zubnaya-pasta-dlya-ukrepleniya-desen-s-mozhzhevelovymi-yagodami-i-koroj-duba-150-gr-620b9bc3b86936b5163220fb/>

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
5-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ 155-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
Е. С. ЛОНДОНА

Санкт-Петербург
5–6 декабря 2024 года

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

Часть 2

Технический редактор: *Т.Н. Ефимова*
Подписано в печать 20.11.2024 г. Формат бумаги 60×84/16.
Уч.-изд. л. 10,8. Усл. печ. л. 16,0.
Тираж 18 экз.

Санкт-Петербург, Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Отпечатано в типографии СЗГМУ им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.