

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2017

12

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.



Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацевцией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследование и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

## ПОДПИСКА НА 2018 ГОД

Регион: **город**

1 месяц – 768,30  
3 месяца – 2 304,90  
6 месяцев – 4 609,80  
12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**

1 месяц – 772,60  
3 месяца – 2 317,80  
6 месяцев – 4 635,60  
12 месяцев – 9 271,20

## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.

Оформить подписку можно в любом отделении связи республики (подписной индекс в каталоге АО «Казпочта» – 75888) или в территориальных филиалах и структурных подразделениях РГП «НЦЭЛС», в отделе распространения журнала в Алматы в течение всего 2016 г.

По вопросам оформления подписки, размещения научных статей и рекламных материалов обращаться

по телефонам: **8 (727) 273 35 84, 273 03 73.**

Факс: **8 (727) 273 63 80;**

mailto: pharmkaz@dari.kz, pharmkaz@mail.ru



*Дорогие читатели и коллеги!*

**З**авершается 2017 год, во многом ставший для нас важным и даже судьбоносным. Мы многое сделали, многое успели, многого достигли. Мы подвели итоги прошлого, заложив прочный фундамент будущего.

В здравоохранении полным ходом идет реализация программы «Денсаулық», направленной на дальнейшее укрепление здоровья населения. Большое внимание уделяется уровню удовлетворенности качеством медицинской помощи и удельному весу новых технологий в медицине.

В рамках программы уже в 2018-2019 годах планируется обеспечение населения электронными паспортами здоровья на 20-50%.

Для внедрения инноваций в систему здравоохранения разработан специальный долгосрочный план научно-технического развития отрасли «Innovative Health: Vision – 2030». Основные силы будут направлены на поиск действенных методов предотвращения заболеваний, развитие биомедицины и клинических исследований.

Наши врачи, как и их коллеги во всем мире, активно популяризируют здоровый образ жизни. Согласно программе «Денсаулық», охват граждан, занимающихся спортом и физической культурой, к 2019 году должен увеличиться на 30%.

В 2017 году заработал общий рынок лекарственных средств и медицинских изделий ЕАЭС. Принят ряд важных решений в сфере ветеринарного и фитосанитарного контроля, разработаны меры по защите фармпроизводителей стран, входящих в Евразийский экономический союз. Надо отметить, что сотрудники РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК принимали активное участие в разработке нормативной правовой базы в составе рабочих групп ЕЭК, профессионально и твердо отстаивая интересы нашего государства.

Большие изменения произошли в сфере государственных закупок лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, новые задачи были поставлены перед отечественными фармпроизводителями и учреждениями здравоохранения.

2017 год, наполненный интересными событиями и плодотворной работой, уходит. Мы строим планы, чтобы полностью погрузиться в процесс их выполнения, а затем радоваться результатам.

Миссия у здравоохранения и фармации особая: сохранение здоровья человеку, семье, обществу! У каждого из нас есть все возможности и желание полностью реализоваться в профессии и быть счастливым в своей стране!

Поздравляем наших читателей и коллег с Новым годом! Желаем, чтобы 2018 год стал благополучным для каждой семьи и нашего любимого Казахстана!

*Ф. СУЛЕЕВА,  
заместитель главного редактора*



**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и медицинской техники**

№12 (197) декабрь • Издаётся с 2001 г.

**Издатель: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК**

WWW.DARI.KZ

**Редакционный совет**

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)  
Виталис Бриедис (Литва)  
А.И. Гризодуб (Украина)  
В.Л. Дорофеев (Россия)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
Милан Земличка (Чешская Республика)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Е.В. Матвеева (Украина)  
Б.К. Махатов (Казахстан)  
И.А. Наркевич (Россия)  
Д.А. Рождественский (Беларусь)  
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)  
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

**Заместитель  
главного редактора**

Ф.Э. Сулеева

**Специалист**

**отдела по международному сотрудничеству и  
связям с общественностью**

А.Ж. Манатова

**Дизайн и верстка**

Г.Т. Албаева



**Адрес редакции:**

050004, РК, г. Алматы  
пр. Абылай хана, 63, оф. 315  
тел.: +7 (727) 273 03 73  
факс: +7 (727) 273 55 00  
e-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz);  
[www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz)

**Редакционная коллегия**

Ш.А. Байдуллаева  
У.М. Датхаев  
П.Н. Дерябин  
И.Р. Кулмагамбетов  
Р.С. Кузденбаева  
М.И. Дурманова  
В.Н. Локшин  
А.У. Тулегенова  
А.Б. Саркенов  
Ж.А. Сатыбалдиева

**Отпечатано в типографии**

ОО «Казахское общество слепых»  
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259  
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82  
Дата издания: 10.01.2018 г.  
Тираж — 600 экз. Заказ №1019  
Периодичность — 1 раз в месяц

**Территория распространения**

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,  
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством  
культуры, информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.  
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж  
от 19.03.2003 г.

Подписка и распространение журнала:  
тел. +7 (727) 273 03 73

**Подписной индекс: 75888**

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ</b> .....	4
--------------------------------	---

### **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ**

<i>A.R. SHORABAIEVA, T.S. NURGOZHIN, STAVROS POULOPOULUS, S.K. MUKHANOVA.</i> Electronic cigarettes: worldwide use and safety assessment.....	7
---	---

<i>A.T. КАБДЕНОВА, Ж.А. САТЫБАЛДИЕВА.</i> Компьютерное моделирование как современное направление создания иммунотропных лекарственных средств.....	10
--	----

### **ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ**

<i>A.A. AKANOVA, A.K. YESHMANOVA, K.K. AKANOVA.</i> The architecture of NMDA receptors.....	15
---	----

<i>A.D. SADYKOVA, G.S. ВАЙМАКХАНОВА.</i> Polymorbid states in clinical practice (literature review).....	19
--	----

<i>М.Б. КОЙБАКОВ, К.С. БАБАЕВА, Б.М. БАЙДУЛЛАЕВ.</i> Гемодинамическое обеспечение изометрических нагрузок больных, перенесших инфаркт миокарда, в процессе реабилитации.....	23
--	----

<i>С.И. ИБРАГИМОВА, Ж.Н. ШАЛХАРОВА, К.С. БАБАЕВА.</i> ЭКГ отклонения у лиц с избыточной массой тела, ожирением и абдоминальным ожирением в популяционном исследовании.....	27
--	----

### **АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ**

<i>С.Ш. ИСЕНОВА, Г.Ж. БОДЫКОВ, Б.К. КАБЫЛ, Н.У. ТИЛШЕВА, Ж.Н. КЫПШАКБАЕВА, Ж.Б. АМИРАЛИЕВА, А.Р. ТУРАР, Ш.М. САЙЛИБАЕВА, А. САРСЕБАЕВА, А.М. ЗКРИНА, Ж. НАРИМАНОВА.</i> Причины увеличения количества операций кесарева сечения.....	30
--	----

<i>Ж.Б. КУЛАХМЕТОВА, А.А. СМАИЛОВА.</i> Изучение корреляционной связи между клинико-биохимическими показателями и типами пищевого поведения.....	35
--	----

<i>А.А. АХМЕТЧЕ, Г.А. МУХАМБЕТОВА, З.Б. САКИПОВА.</i> Сравнительный анализ номенклатуры миорелаксантов, зарегистрированных в Государственном реестре РК.....	38
--	----

<i>Д.Н. АЙДАРБЕКОВА, Ж.Н. ШАЛХАРОВА.</i> Изучение клинико-метаболических показателей в зависимости от уровней комплаентности у больных с метаболическим синдромом.....	41
--	----

<i>Г.Г. ШАРАБИТДИНОВА, С.С. АСКАРОВА, Ж.Н. ШАЛХАРОВА.</i> Двенадцатилетняя динамика метаболических факторов риска у жителей Туркестанского региона в зависимости от сочетания полиморфизмов генов $\beta 1$ и $\beta 3$ адrenoрецепторов.....	45
---	----

## ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК

**ОБ ОТЗЫВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
СРЕДСТВА «РЕФОРТАН®N, РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ 6%, 500 МЛ»,  
ПРОИЗВОДСТВА БЕРЛИН-ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУП), ГЕРМАНИЯ  
(ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – БЕРЛИН-  
ХЕМИ АГ (МЕНАРИНИ ГРУП) №303 ОТ 14.11.2017 Г.**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать регистрационное удостоверение лекарственного средства «Рефортан®N, раствор для инфузий 6%, 500 мл», производства Берлин-Хеми АГ (Менарини Груп), Германия (владелец регистрационного удостоверения – Берлин-Хеми АГ (Менарини Груп), выданное от 24 декабря 2014 года №РК-ЛС-5№014892.

2. Департаменту Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителей лекарственных средств (их представителей на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры по изъятию из обращения лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии лекарственные средства, указанные в пункте 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцам регистрационных удостоверений или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, с последующим их уничтожением согласно требованиям действующего законодательства Республики Казахстан;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Ордабекову Ж.К.

7. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

*Основание:* письмо Представительства АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан от 24 октября 2017 года №466 об отзыве регистрационного удостоверения.

*Председатель  
Л. БЮРАБЕКОВА*

## ПРИКАЗ КОМИТЕТА ФАРМАЦИИ МЗ РК

**ОБ ОТЗЫВЕ НЕКОТОРЫХ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ, УКАЗАННОМУ  
В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ, №307 ОТ 17.11.2017 Г.**

В соответствии с пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил запрета, приостановления, изъятия или ограничения из обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Департаменту Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Алматы в течение трех календарных дней со дня получения настоящего приказа письменно известить о настоящем решении заявителей на государственную регистрацию лекарственных средств (владельцев регистрационных удостоверений), указанных в пункте 1 настоящего приказа.

3. Территориальным подразделениям Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан (далее – территориальные подразделения Комитета):

1) в течение пяти календарных дней с момента получения данного приказа довести настоящее решение до сведения местных органов государственного управления здравоохранением областей, города республиканского значения и столицы, производителей лекарственных средств (их представителей на территории Республики Казахстан), дистрибьюторов, ТОО «СК-Фармация», а также субъектов, осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, и другие государственные органы по компетенции через средства массовой информации и специализированные печатные издания;

2) в течение тридцати календарных дней с момента получения данного приказа провести соответствующие меры по изъятию из обращения лекарственных

средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, и сообщить в течение трех календарных дней в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан о принятых мерах по выполнению данного решения.

4. Субъектам, имеющим в наличии лекарственные средства, указанные в пункте 1 настоящего приказа, в течение пяти календарных дней с момента получения информации сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения о принятых мерах по выполнению данного решения.

5. Владельцам регистрационных удостоверений или дистрибьюторам (по согласованию):

1) обеспечить сбор остатков лекарственных средств, указанных в пункте 1 настоящего приказа, с последующим их уничтожением согласно требованиям действующего законодательства РК;

2) в месячный срок со дня подписания настоящего приказа сообщить территориальному подразделению Комитета по месту расположения об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктом 1) настоящего пункта.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Управления фармацевтического инспектората Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан Ордабекову Ж.К.

7. Настоящий приказ вступает в силу со дня его подписания.

*Основание:* письма ТОО «Санofi-авентис Казахстан» от 13 ноября 2017 года №P0819-11-2017, №P0820-11-2017, №P0821-11-2017, №P0822-11-2017, №P0823-11-2017, №P0824-11-2017, № P0825-11-2017, P0826-11-2017, №P0827-11-2017, №P0828-11-2017, №P0829-11-2017 об отзыве регистрационных удостоверений.

**Председатель  
Л. БЮРАБЕКОВА**

*Приложение к приказу председателя Комитета фармации  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 17 ноября 2017 года  
№307*

#### ПЕРЕЧЕНЬ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ОТЗЫВУ

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	PK-ЛС-5№121981	21.01.2016 г.	Монтелар, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг	Такеда Фарма Сп.з о.о. (Польша)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
2	PK-ЛС-5№122062	04.03.2016 г.	Монтелар, таблетки, жевательные, 5 мг	Такеда Фарма Сп.з о.о. (Польша)	Зентива к.с. (Чешская Республика)



№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
3	РК-ЛС-5№122064	04.03.2016 г.	Монтелар, таблетки, жевательные, 4 мг	Такеда Фарма Сп.з о.о. (Польша)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
4	РК-ЛС-5№022384	23.09.2016 г.	Нормег, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг	Зентива к.с. (Чешская Республика)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
5	РК-ЛС-5№022383	23.09.2016г.	Нормег, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	Зентива к.с. (Чешская Республика)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
6	РК-ЛС-5№022382	23.09.2016 г.	Нормег, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг	Зентива к.с. (Чешская Республика)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
7	РК-ЛС-5№022309	29.07.2016 г.	Оззион®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 мг	Адванс Фарма ГмбХ, Германия	Зентива к.с. (Чешская Республика)
8	РК-ЛС-5№022310	29.07.2012 г.	Оззион®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг	Адванс Фарма ГмбХ, Германия	Зентива к.с. (Чешская Республика)
9	РК-ЛС-5№019466	07.12.2012 г.	Розукард®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг	Зентива к.с. (Чешская Республика)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
10	РК-ЛС-5№019465	07.12.2012 г.	Розукард®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг	Зентива к.с. (Чешская Республика)	Зентива к.с. (Чешская Республика)
11	РК-ЛС-5№018312	05.04.2017 г.	Таксиер, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг	Санека Фармасьютикалс а.с., Словакия	Зентива а.с. (Словакия)

## НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

### На трех казахстанских фармзаводах будет выпускаться 19 наименований инсулинов

Предприятия «Карагандинский фармацевтический комплекс», «Хикма СНГ» и «Элеас» в рамках долгосрочных договоров с ТОО «СК-Фармация» в скором времени планируют начать выпуск 19 наименований инсулинов.

В Казахстане насчитывается более 300 тысяч человек с сахарным диабетом, и ежегодно эта цифра растет. В таких условиях собственное производство противодиабетических препаратов обретает все большую социальную значимость.

По словам исполняющей обязанности председателя Правления ТОО «СК-Фармация» Шарии ИСМУХАНОВОЙ, для обеспечения пациентов с сахарным диабетом Единый дистрибьютор ежегодно закупает 22 наименования инсулинов. «В 2017 году закупили инсулинов на общую сумму 6,6 млрд тенге», – уточнила Шария Исмуханова.

Тем не менее, при обеспечении пациентов инсулинами время от времени возникают перебои. «Увеличиваются и темпы роста заболевания, и его выявляемость, поэтому не всегда медицинским организациям удается правильно спланировать требуемые объемы, и в течение года они увеличивают свой заказ. А на дополнительный закуп лекарств уходит драгоценное время, – информировала представитель «СК-Фармация. – Решением проблемы станет отечественное производство инсулинов. В настоящее время у нас заключены три долгосрочных договора с отечественными компаниями, которые планируют в ближайшие годы запустить производство инсулинов. Это предприятия «Карагандинский фармацевтический комплекс», «Хикма СНГ» и «Элеас», победившие в открытом конкурсе на базе Единого дистрибьютора».

По условиям договора, компании в течение пяти лет должны наладить выпуск лекарственных препаратов в соответствии с международными стандартами надлежащей производственной практики (GMP). Карагандинский фармацевтический комплекс планирует выпускать 8 наименований инсулинов, столько же – ТОО «Элеас». А в рамках проекта недавно вошедшего на казахстанский рынок инвестора Hikma Pharmaceuticals планируется наладить выпуск еще 3 наименований инсулинов.

Как только производство фармацевтической продукции мирового уровня будет налажено в Казахстане, в течение последующих 10 лет инсулины для бесплатного обеспечения пациентов с сахарным диабетом будут закупаться у них.

gmpnews.ru



## ELECTRONIC CIGARETTES: WORLDWIDE USE AND SAFETY ASSESSMENT

**An electronic cigarette (e-cigarette) is a device that allows you to inhale nicotine without most of the harmful effects of smoking. E-cigarettes work by heating and creating a vapour from a solution that typically contains nicotine, a thick, colourless liquid called propylene glycol and/or glycerine, and flavourings. [1,2]**



### ABSTRACT

Electronic cigarettes began to be produced as an electronic means of delivering nicotine into the human body in 2003 in China. Since then, there has been a steady increase in the prevalence of consumption of electronic cigarettes throughout the world. [1,2]

**Keywords:** e-cigarettes, cigarettes, nicotine, vaping, using e-cigarettes, Electronic nicotine delivery system.

For example, in the UK, the prevalence of smoking electronic cigarettes increased from was 3% in 2010 to 14% in 2014. In the United States, the prevalence of smoking electronic cigarettes is about 7%. The epidemiological studies conducted in 2012 among schoolchildren aged 14-17 in France revealed a high prevalence rate, which was 10.6% among girls and 9.1% among boys. The rapid increase in prevalence is the result of active marketing of these products, leading to a wide awareness of the population about electronic cigarettes. Adkison et al. (2013) [3], showed that 73% of respondents were aware of electronic cigarettes in the United States, 54% in Britain, 40% in Canada, and 20% in Australia. In addition, 79.8% of the respondents reported using electronic cigarettes because they consider them less harmful than traditional cigarettes.

There are a lot of different engineering constructions of these devices, but they are all aimed at generating an aerosol containing nicotine, which when inhaled (smoking) easily enters the lungs, reaches the alveoli and penetrates into the arterial blood [3]. Aerosol is formed from a solution that, in addition to nicotine derived from tobacco leaves, consists of several base liquids and fragrances. Manufacturers use a different solution, but propylene glycol and glycerine are most often used as base materials. As flavouring agents, tobacco, menthol, coffee, fruit, sweets and alcohol are usually used. Solutions of most designs of electronic cigarettes are contained in removable cartridges of a certain volume and differ in the content of nicotine and flavouring substances [4]. The solution of electronic cigarettes is converted into an aerosol by contact with the electronic evaporation system 3, which is heated by a removable battery. The main difference in the design of electronic cigarettes is the method of heating and converting the solution into chemicals entering the human body and the environment.

Currently, there are mainly three types of devices available [9]. First-generation devices, generally mimicking the size and look of regular cigarettes and consisting of small lithium batteries and cartomizers (i.e. cartridges, which are usually prefilled with a liquid that bathes the

atomizer). Batteries may be disposable (to be used once only) or rechargeable. Second-generation devices, consisting mainly of higher-capacity lithium batteries and atomizers with the ability to refill them with liquid (sold in separate bottles). In the most recent atomizers you can simply change the atomizer head (resistance and wick) while keeping the body of the atomizer, thus reducing the operating costs. (3) Third-generation devices (also called "Mods", from modifications), consisting of very large-capacity lithium batteries with integrated circuits that allow vapers to change the voltage or power (wattage) delivered to the atomizer. These devices can be combined with either second-generation atomizers or with rebuildable atomizers, where the consumers have the ability to prepare their own setup of resistance and wick [10].

However, the major advantage is that it offers "the experience" of smoking but does not produce smoke. Unlike traditional cigarettes which release a cloud of smoke after a puff, there is no visual residue while using electronic cigarettes. Hence, people around are not affected due to passive smoking. The usual effects of smoking like development of yellow fingers and teeth are completely prevented [6].

The quality of electronic cigarette production varies greatly. Typically, the devices themselves are manufactured in China, but many companies produce solutions in the United States. Recently, a number of American manufacturers of electronic cigarettes have decided to curtail production in China and transfer it to the United States, because despite the cheap labour and low production costs, there is a discrepancy in quality between products manufactured and the latest requirements of the Food and Drug Administration (FDA) of the United States.

Nicotine is the main substance of the solution of electronic cigarettes. Most electronic cigarettes are designed to resemble traditional tobacco products (cigarettes, pipes, cigars, cigarillos, hookahs). Moreover they are now being produced in the form of familiar things, such as fountain pens or USB flash drives [2]. This makes it possible to use electronic cigarettes unnoticed by others in places such, workplace or places where smoking forbidden.

Despite widespread advertisement of electronic cigarettes, their safety for health, with both active and passive smoking, has not been scientifically proven.

Manufacturers of electronic cigarettes promote them as a means of assisting in quitting smoking of standard cigarettes, and many smokers believe that they help quit smoking. Cancer Research UK-funded scientists found that people who swapped smoking regular cigarettes for e-cigarettes or nicotine replacement therapy (NRT) for at least six months, had much lower levels of toxic and cancer causing substances in their body than people who continued to use conventional cigarettes [7]. Also researchers in United Kingdom believe that "Understanding and communicating the benefits of nicotine replacements, such as e-cigarettes, is an important step towards reducing the number of tobacco-related deaths here in the United Kingdom". [8]

However, while using the electronic cigarette, the user would not know how much of nicotine vapor they have inhaled which is quite dangerous. This is because when the smoker uses a cigarette, they stop once a whole cigarette is exhausted. Electronic cigarettes would work as long as the battery is charged. Even if the charge gets exhausted, nicotine solution is still present. A fully charged electronic cigarette can work for several hours thus, the user should be aware of the amount of vapor he is inhaling. Too much of inhaling can cause side effects of excessive nicotine in the body. [8]

Over recent years, e-cigarettes have become a very popular stop smoking aid in the UK. Evidence is still developing on how effective they are, but many people have found them helpful for quitting. An expert independent evidence review published by Public Health England (PHE) concludes that e-cigarettes are significantly less harmful to health than tobacco and have the potential to help smokers quit smoking.

Key findings of the review include:

- the current best estimate is that e-cigarettes are around 95% less harmful than smoking;
- nearly half the population (44.8%) don't realise e-cigarettes are much less harmful than smoking;
- there is no evidence so far that e-cigarettes are acting as a route into smoking for children or non-smokers.

The review, commissioned by PHE and led by Professor Ann McNeill (King's College London) and Professor Peter Hajek (Queen Mary University of London), suggests that e-cigarettes may be contributing to falling smoking rates among adults and young people. Following the review PHE has published a paper on the implications of the evidence for policy and practice [5].

Electronic cigarettes are a revolutionary product in tobacco harm reduction. Although they emit vapor, which resembles smoke, there is literally no fire (combustion) and no "fire" (suspicion or evidence that they may be the cause for disease in a similar way to tobacco cigarettes). Due to their unique characteristics, Electronic cigarettes represent a historical opportunity to save millions of lives and significantly reduce the burden of smoking-related diseases worldwide.

#### ТҮЙІНДЕМЕ

ШОПАБАЕВА А.Р.<sup>1</sup>, НУРГОЖИН Т.С.<sup>1</sup>,  
ПУЛОПУЛУС С.<sup>2</sup>, МУХАНОВА С.К.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.,

<sup>2</sup>Лиссабонның жаңа университеті,  
Португалия

### ЭЛЕКТРОНДЫ ТЕМЕКІЛЕР: ОЛАРДЫҢ ҚОЛДАНЫЛУЫ ЖӘНЕ ӘЛЕМГЕ ДЕГЕН КАУІПСІЗДІГІНЕ БАҒА БЕРУ

2000-шы жылдардың басында нарықта никотинді адам ағзасына жеткізуге арналған электронды те-

мекі пайда болды. Ол үшін никотин бар аэрозоль бірнеше негізгі зат, никотин мен хош иістен тұратын ерітіндіден жасалады. Өндірушілер электронды темекі өнімдерін қауіпсіз өнім ретінде жарнамалауды бастады және оларды темекіден тазарудың орнына ауыстыру ретінде насихаттады. Нәтижесінде әлемде электронды темекі тұтынудың таралуы тұрақты түрде өсуде.

**Түйін сөздер:** электронды темекі, темекі өнімдері, никотин, темекі шегу, темекіден бас тартқан жағдайда электронды темікіні пайдалану.

### РЕЗЮМЕ

ШОПАБАЕВА А.Р.<sup>1</sup>, НУРГОЖИН Т.С.<sup>1</sup>,  
ПУЛОПУЛУС С.<sup>2</sup>, МУХАНОВА С.К.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет  
имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы,

<sup>2</sup>Новый университет Лиссабона,  
Португалия

## ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ: ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МИРЕ И ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Электронные сигареты появились на рынке в начале 2000 годов. Производители начали продвигать свой товар на рынке, позиционируя его как безопасный продукт и заместительное средство для эффективного отказа от табака. С тех пор из года в год в мире только увеличивается потребление и применение электронных сигарет.

**Ключевые слова:** электронные сигареты, табачные изделия, никотин, отказ от табакокурения, применение электронных сигарет при отказе от табака.

### Literature:

1. Dutra L., Glantz S.A. E-cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study [published online ahead of print March 6, 2014]. JAMA Ped. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.5488. <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1840772>. Accessed March 6, 2013.
2. Position Statement on Electronic Cigarettes [ECs] or Electronic Nicotine Delivery Systems [ENDS], International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 44th Union World Conference on Lung Health, Paris, 3 November 2013.
3. Adkison S.E., O'Connor R.J., Bansal-Travers M., Hyland A., Borland R., Yong H.H., Cummings K.M., McNeill A., Thrasher J.F., Hammond D., Fong G.T. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. Am J Prev Med. 2013;44:207-215.
4. Givens A, Cheng P-S. I-Team: E-cigarettes, used to smoke marijuana, spark new concerns. New York. October 11, 2013. [Electronic resource]: <http://www.nbcnewyork.com/investigations/ECigarettes-Drugs-Marijuana-Vapor-Pens-Smoking-I-Team227269001.html>. Accessed November 12, 2013.
5. [Electronic resource]: <https://www.gov.uk>.
6. [Electronic resource]: <http://www.healthguidance.org>.
7. Lion Shahab, Maciej L. Goniewicz, Benjamin C. Blount, Jamie Brown, Ann McNeill, K. Udeni Alwis, June Feng, Lanqing Wang, Robert West. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users. Annals of Internal Medicine, 2017. DOI: 10.7326/M16-1107.
8. [Electronic resource]: <https://www.sciencedaily.com>.
9. Dawkins L. (2013) Electronic cigarettes: what are they and are they effective? E-Cigarette Summit, London, UK: (oral presentation). Available at: <http://e-cigarette-summit.com/wp-content/uploads/2013/12/Summit-Presentations.pdf> [accessed 22 December 2013].
10. Konstantinos E. Farsalinos and Riccardo Polosa, Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review 2014 Apr; 5(2): 67-86.

### ҚҰРМЕТТІ ЖУРНАЛҒА ЖАЗЫЛУШЫЛАР!

«Фармация Казахстана» журналына «Қазпошта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады. Журнал туралы ақпаратты «Қазпошта» АҚ 2018 жылға арналған газеттер мен журналдар каталогынан табуға болады, 303-бетте (индексі 75888). Сондай-ақ, журналға жазылуды Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығында (Алматы қ., тел: +7 (727) 273 03 73), «Евразия Пресс» жазылу агенттігінде және «Эврика пресс» ЖШС рәсімдеуге болады. Шетелдік оқырмандар редакцияда журналдың электронды нұсқасына жазылуды рәсімдей алады.

2018 жылға басылым бағалары Алматы мен облыс орталықтарында бірдей. Сонымен қатар, жазылымды мемлекеттік портал арқылы рәсімдеуге болады.





МРНТИ: 76.03.55

<sup>1</sup>КАБДЕНОВА А.Т., <sup>1</sup>САТЫБАЛДИЕВА Ж.А.,

<sup>1</sup>РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, г. Алматы

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК СОВРЕМЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СОЗДАНИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Фундаментальные достижения в области иммунологии и понимание ведущей роли иммунных реакций в патогенезе многих заболеваний способствовали тому, чтобы терапия с помощью иммунотропных лекарственных препаратов вошла в повседневную медицинскую практику при самых разных патологиях.**



### АННОТАЦИЯ

В статье рассматриваются вопросы применения компьютерного моделирования при разработке новых высокоэффективных и безопасных иммуномодулирующих лекарственных средств. Приводится обоснование перспективности этого направления, описываются основные методы расчетов.

**Ключевые слова:** компьютерное моделирование, иммунотропные лекарства, клиническая иммунология, квантовые химические расчеты.

В сферу клинической иммунологии входят такие важные задачи, как изучение иммунного ответа при различных патологических состояниях и разработка путей его регулирования с целью оптимизации терапии.

К настоящему времени установлена оправданность регулирования иммунного ответа с помощью иммунотропных лекарственных средств, классифицируемых по мишеням и направленности действия.

Это, прежде всего, иммуносупрессоры (собственные иммуносупрессоры и цитотоксические лекарственные средства) и иммуномодуляторы. [1,2]

Имуносупрессоры применяются при трансплантации органов, аутоиммунных расстройствах, гемоли-

тической болезни новорожденных и других изоиммунных расстройствах. [2]

Иммуномодуляторы, в основном, используются при различных иммунодефицитных расстройствах в результате хронических инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний, злокачественных опухолей и ВИЧ-инфекции [1]. Их фармакологическая активность заключается в нормализации показателей иммунной системы при исходно сниженных или повышенных показателях.

Коррекция иммунного статуса, как правило, требует высокой квалификации специалистов, так как большая часть иммунотропных ЛС обладает массой побочных эффектов.

В частности, для глюкокортикостероидов характерно подавление функции надпочечников, присоединение серьезных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Для циклоспорина – нефротоксическое, гепатотоксическое действие, гипергликемия и гиперлипидемия.

Один из наиболее востребованных препаратов группы цитотоксических ЛС – азатиоприн – подавляет функцию костного мозга, возможно развитие симптомов интоксикации в виде тошноты, рвоты, диареи, достаточно часто наблюдаются такие нежелательные

эффекты, как кожная сыпь, лекарственная лихорадка, повышение кровоточивости. [1,2,3,4]

Таким образом, при назначении иммуносупрессоров перед врачом всегда стоит вопрос сравнительной оценки пользы от их применения и вреда. Тем не менее, внедрение иммуносупрессоров в клиническую медицину существенно повысило качество лечения: стали излечимыми тяжелые аутоиммунные воспалительные заболевания, значительно повысилась эффективность трансплантологии, поддаются лечению изоиммунные расстройства [1,2,3,4]. Применение иммуномодуляторов открыло новые направления в терапии ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваний, тяжелого гепатита. Имеются сообщения об их успешном применении в терапии тяжелых хронических легочных инфекций, при онкологических заболеваниях, ВИЧ и тяжелом гепатите. [1,2,3]

Особый интерес представляет клиническое использование цитокинов (интерферонов, интерлейкинов). Перспективность их основана, прежде всего, на возможности получения высокоочищенной продукции, которая максимально аффинна к человеческому организму. В частности, интерфероны (ИФН- $\alpha$ ) одобрены FDA (США) для клинического применения при некоторых видах лейкоза и саркоме Капоши. Интерферон  $\beta 1b$  одобрен для лечения рецидивирующего множественного склероза. Другие интерфероны и интерлейкины применяют в терапии метастатического рака почек, тяжелых гепатитов. [1,3,4]

Содержанием нового раздела иммунофармакологии является разработка и применение ингибиторов цитокинов. Они рекомендуются для лечения тяжелых инфекционных заболеваний и септического шока [1,3,4]. Ведется экспериментальная разработка применения антицитокиновых моноклональных антител при артритах, диабете, миелогенном лейкозе [1,2,3]. Препараты, содержащие колониестимулирующие факторы гранулоцитов (филгратим), одобрены для клинического применения при нейтропении, вызванной химиотерапией. [1]

Следует отметить, что, не смотря на обнадеживающие результаты, полученные при использовании генноинженерных препаратов, имеются определенные проблемы или опасения, связанные с возможностью внесения в организм пациентов чужеродных геномов. Так, в качестве ингибиторов цитокинов рекомендованы мышинные антицитокиновые моноклональные антитела. [1]

Анализируя все вышесказанное, можно констатировать, что иммунология и иммунофармакология в частности в последнее время сделали значительный рывок вперед. Достижения в этих областях позволили существенно улучшить лечение тяжелых заболеваний, патогенез которых включает развитие дефектов иммунной системы.

Однако внедренные современные иммунотропные ЛС пока несовершенны: они обладают относительно высокой токсичностью или недостаточно на-

дежны. Тем не менее, обнадеживает факт наличия примеров появления препаратов с относительно невысоким уровнем токсичности. В частности, циклоспорин при правильном применении более безопасен, чем глюкокортикостероиды и цитотоксические лекарственные средства. [1]

Таким образом, иммунотерапия имеет большие перспективы клинического применения, а поиск новых высокоэффективных и малотоксичных иммунотропных ЛС является важнейшей проблемой современной медицины.

Одним из актуальных направлений технологии создания новых лекарств можно считать компьютерное моделирование, позволяющее экономить время и материальные ресурсы. Кроме того, поиск таких лекарственных препаратов с помощью компьютерного конструирования на основе изучения молекулярной структуры уже известных позволяет создавать новые макромолекулы с активными центрами, способными взаимодействовать с лигандами. Анализ иммунотропных веществ с известными химическими структурными характеристиками и компьютерное моделирование молекул дают возможность создавать новые лекарства с заданными свойствами.

Используя имеющиеся данные о свойствах многих биологических макромолекул, удается с помощью компьютера моделировать и их структуру, что дает четкое представление о геометрии не только всей молекулы, но и ее активных центров, взаимодействующих с лигандами. Исследуются особенности топографии поверхности субстрата, характер его структурных элементов и возможные виды межатомного взаимодействия с эндогенными веществами или ксенобиотиками. Также компьютерное моделирование молекул, использование графических систем и соответствующих статистических методов позволяет составить достаточно полное представление о трехмерной структуре фармакологических веществ и распределении их электронных полей. Такая суммарная информация о физиологически активных веществах и биологических мишенях их действия (рецепторы, ферменты, гены, переносчики) должна способствовать эффективному конструированию потенциальных лигандов с высокими комплементарностью и аффинитетом.

Обычно разработка и поиск новых лекарств (в том числе и иммунобиологических препаратов) начинается с предварительного сравнительного анализа структур широко используемых препаратов, патентного материала, литературных данных. Затем осуществляется синтез широкого спектра новых соединений. Вслед за этим – скрининговые биологические исследования, развернутые доклинические испытания, процедура получения разрешения на клинические испытания, КИ, регистрация и мониторинг при клиническом использовании.

Таким образом, внедрение перспективных иммунобиологических препаратов растягивается на десятки лет, что существенно тормозит рост эффективности

терапии, влечет за собой значительные финансовые затраты, сказывающиеся на цене продукции. [3,4,5,6]

Сокращение сроков внедрения новых препаратов в клиническую практику и, соответственно, финансовых затрат возможно лишь при автоматизации процедуры поиска и внедрении новых (клеточного и молекулярно-го уровня) методов скрининговых исследований. [5,6]

Наиболее современный подход к автоматизации поиска перспективных химических структур – компьютерная химия, в частности, квантовая химия. [5,6,7,8]

Исследования в области квантовой химии позволяют изучить взаимодействие молекулярных систем с внешними полями (например, в случае с иммуномодуляторами – взаимодействие их молекул с биологическими субстратами). Они дают достоверное описание реакционной способности молекул через количественный расчет характеристик реагирующих систем в стабильном состоянии или в процессе их химического превращения. [7,8,9]

Квантово-химические исследования позволяют выявить совершенно новые возможности молекул и, в частности, иммуномодуляторов.

Традиционно квантовая химия характеризуется как область теоретической химии, в которой рассматриваются вопросы строения, реакционной способности химических соединений, химические связи с точки зрения квантовой механики атомно-молекулярных систем. [10]

Современная квантовая химия служит теоретической основой всех разделов химии: органической, неорганической, физической, биоорганической, различных видов спектроскопического анализа. [11]

С помощью квантовой химии решаются многие научные задачи, в том числе и строение вещества, механизмы протекания реакций (например, на поверхности биологических структур), структуры новых перспективных материалов, динамические свойства различных молекулярных структур, расчет спектроскопических величин (колебательные спектры, электронные рентгеновские спектры, оптические спектры, параметры спектров ядерного и электронного магнитного резонанса) и так далее. [11,12]

Особенностью компьютерных химических исследований является возможность изучения свойств не только реальных, но и гипотетических молекул или их комплексов, что очень удобно для прогнозирования свойств новых молекул или взаимодействия этих молекул с различными структурами (в том числе и биологическими).

Существует несколько теорий, описывающих строение и реакционную способность химических соединений с точки зрения квантовой химии. Это, к примеру, теория валентных связей или гибридизации (В. Гейтлер, Ф. Лондон, Дж. Слейтер, Л. Поллинг), теория кристаллического поля или теория лигандов (Х. Бете, Л. Ортел, К. Йоргенсен, К. Бальхаузен), теория молекулярных орбиталей (Дж. Леннард-Джонс, Р. Малликен, Ф. Хунд). [11,12]

В науке сегодня предпочтение отдается теории молекулярных орбиталей и атомных орбиталей (МО и АО). Её особенность – применение математического аппарата, наиболее пригодного для компьютерных количественных расчетов.

В основе теории МО и АО лежит представление о том, что каждый электрон той или иной молекулы находится в поле всех её атомных ядер и остальных электронов, в то же время считается квазинезависимой частицей и описывается своей волновой функцией.

Эта теория позволяет проводить чисто теоретические расчеты по схеме метода самосогласованного поля (ССП или метода Хартри-Фока). Однако данный метод не всегда достоверен по отношению к многоэлектронным системам (например, высокомолекулярные соединения, составляющие значительную часть иммуномодуляторов), так как рассматривает многоэлектронные системы как комбинации одноэлектронных молекулярных орбиталей, что снижает точность метода и ценность получаемых результатов. [8,9,10,11,12]

Поэтому сегодня получили большое распространение полуэмпирические квантово-химические расчеты. Особенность их в возможности игнорировать или упрощать отдельные интегралы (отдельные линейные комбинации атомных орбиталей) или группы интегралов по признаку их малости. [8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19]

То есть, при применении полуэмпирических расчетов исследователь основывается только на наиболее значимых интегралах, что позволяет исследовать крупные молекулы, а с другой стороны предопределяет наличие определенных допущений. Значимость полуэмпирических расчетов заключается в возможности действительного понимания процессов, происходящих с молекулой в целом, поэтому они имеют наибольшее распространение при квантово-химических расчетах молекул биологически активных соединений. [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]

Помимо количественных и полуквантовых методов современная квантовая химия включает в себя большую группу качественных расчетов, основанных, в основном, на рассмотрении симметрии молекул [10,11,12,13]. Анализ симметрии позволяет рассчитать потенциал ионизации, магнетизм, конфигурационную устойчивость, конформационную активность молекулы и так оценить её реакционную способность. В основе современного подхода исследования механизма химических реакций зачастую лежит принцип сохранения орбитальной симметрии [10,13]. Именно анализ симметрии позволяет достоверно рассчитать такие важные свойства молекулы, как потенциал ионизации, магнетизм, конфигурационная устойчивость, и многое другое. [10]

Современные методы квантовой химии широко используются при изучении биологических молекул и структур. В основе расчетов биологических молекул – представление о них, как о многоатомных молекуляр-



ных системах, в которых все атомы представляют собой материальные точки. Квантовая химия биологических молекул позволяет моделировать детальную картину внутренней подвижности макромолекулы и через это моделировать структуру и «поведение» биологической молекулы в различных средах и при взаимодействии с различными химическими соединениями [20]. «Поведение» биологических макромолекул в модельных средах изучается молекулярной динамикой. Основное уравнение молекулярной динамики:

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = F_i,$$

где:

$m_i$  – масса атома;

$i$  – номер атома;

$r_i$  – радиус-вектор атома;

$F_i$  – равнодействующая сил, действующих на атом, складывающаяся из потенциальной энергии системы и силы взаимодействия с молекулами модельной среды. [20]

Как видно из этого уравнения, методы молекулярной динамики направлены на расчет траектории движения макромолекулы в силовом поле эмпирического атом-атомного потенциала, то есть молекулярная динамика позволяет эмпирически изучить взаимодействие и реакционную способность биологических молекул в различных средах и условиях [20,21,22,23, 24,25, 26,27]. Следует отметить, что указанные положения относятся не только к биологическим макромолекулам, но и молекулам биологически активных соединений и веществ.

В качестве примера применения молекулярной динамики при эмпирическом изучении биологически активных веществ можно привести расчеты молекулы модифицированного пептида, состоящего из аминокислотных остатков метионина, гистидина, аспарагиновой кислоты, фенилаланина [21,22,23,24,25,26,27]. В ходе исследования использовались параметры:

- потенциальное поле Amber 99 (программа для расчета силовых полей белков и полипептидов);
- длина траектории (время преодоления меж-атомных барьеров в нс);
- температура (эмпирическая энергетическая величина, характеризующая энергообмен с внешней средой);
- термостаты Берендсена и столкновительный (алгоритмы расчетов энергообмена при взаимодействии с внешней средой с использованием величин знакопеременного трения в случае с термостатом Берендсена и введением среды виртуальных частиц, взаимодействующих с частицами изучаемой системы);
- масса виртуальной частицы в столкновительном термостате;
- частота столкновения виртуальных частиц, диэлектрическая проницаемость среды, радиусы обрезания взаимодействия, параметры интегрирования, эмпирические начальные скорости частиц.

Получены следующие результаты:

- Метионин имеет несколько локальных минимумов, он более подвижен, чем остальные аминокислотные остатки.
- Аспарагиновая кислота имеет два локальных минимума, из которых наиболее вероятна  $\alpha$ -спираль.
- Гистидин и фенилаланин имеют по пять энергетических минимумов.
- Наиболее вероятными конформациями этих остатков являются антипараллельные  $\beta$ -конформации. [21,22,23,24,25,26,27]

Автокорреляционная функция, характеризующая динамику:

- угла  $\phi$  метионина отражает ситуацию, связанную с наибольшей свободой вращения, что обусловлено концевым положением остатка метионина;
- угла  $\psi$  гистидина отражает большую зажатость данного угла по сравнению с предыдущим случаем;
- угла  $\psi$  фенилаланина отражает ситуацию, в которой вращение сильно затруднено, что обусловлено положением остатка в середине пептидной цепи.

Таким образом, эмпирические расчеты молекулы пептида позволили «построить» его трехмерную молекулу и определить основные реакционные центры. Использование термостатов позволило рассчитать возможность вращения, сделав определенные выводы о реакционной способности молекулы в целом и её составных частей.

Пример с рассматриваемым пептидом, получившим условное название Семакс, наглядно отражает возможности квантовой химии в изучении механизмов взаимодействия биологически активных веществ с различными молекулярными структурами.

Общеизвестно, что многие иммуномодуляторы имеют сложную молекулярную структуру, в том числе и пептидную. Успешное применение методов квантовой химии для изучения так называемых «больших» молекул свидетельствует об универсальности этого анализа, так как при расчете молекул с относительно небольшой молекулярной массой, безусловно, методами квантовой химии должны быть получены более достоверные результаты.

Так, применение квантовых химических расчетов является одним из наиболее перспективных направлений в поиске и разработке новых перспективных иммуномодуляторов.

## SUMMARY

<sup>1</sup>KABDENOVA A., <sup>1</sup>SATYBALDIYEVA ZH.

<sup>1</sup>RSE on REM “National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.

## COMPUTER MODELING AS A CONTEMPORARY DIRECTION OF

## IMMUNOTROPIC MEDICINAL ESTABLISHMENT

This article is about using of computer modeling for design of new immune-active therapeutics. Data's show

the high perspectives of the using of computer modeling techniques for search of new biologically active substances. The main techniques of computer modeling accounts are adduced too.

**Keywords:** computer modelling, immunotropic drugs, clinical immunology, quantum chemical calculations.

### Литература:

1. Х.А.М. Барбуто, Э. Херш, С. Сальмон. Иммунофармакология. В кн: «Базисная и клиническая фармакология» (ред. Б.Г. Катцунг). – С-Петербург: Невский Диалект, 1998, т. 2, с. 463-486.
2. М.М. Дейл, Дж.К. Формен. Руководство по иммунофармакологии. – Москва: «Медицина», 1998, с. 235-332.
3. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. – Москва: «Медицина», 2000, 150 с.
4. Оксфордский справочник по клинической фармакологии (ред. Г. Грэхам-Смит). – Москва: «Медицина», 2000 г.
5. Д.Р. Лоуренс, П.Н. Беннет, М.Дж. Браун. Клиническая фармакология. – Москва: «Медицина», 2002 г., с 540-561.
6. Фармакотерапия, клиническая фармакология (под ред. Г. Фюльграффа, Д. Пальма). – Минск: «Беларусь», 1996, с. 458-464.
7. Т. Кларк. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990 г.
8. Г.М. Жидомиров, А.А. Багатурьянц, И.А. Абронин. Прикладная квантовая химия. – Москва: «Химия», 1979 г.
9. П. Хедвиг. Прикладная квантовая химия. – Москва: «Мир», 1977 г.
10. Е.М. Шусторович. Квантовая химия. [Электронный ресурс]: [www.cultinfo.ru/fulltext](http://www.cultinfo.ru/fulltext). – 2008 г., с. 1-4.
11. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 1. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с 1-6.
12. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 2. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-4.
13. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 3. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-5.
14. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 4. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-6.
15. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 5. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-7.
16. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 6. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-6.
17. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 7. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-4.
18. П.В. Аврамов. Квантовая химия. Курс лекций. Лекция 8. [Электронный ресурс]: [kristall.lan.krasu.ru](http://kristall.lan.krasu.ru). – 2008 г., с. 1-5
19. A. Szabo, N..S. Ostlund. Modern Quantum Chemistry. Intro to Advanced Electron Structure Theory. Dover, 1996.
20. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Введение в метод молекулярной динамики. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 1-2.
21. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Температура и термостаты. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 3-4.
22. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Длина траектории и эргодичность. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 5-7.
23. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Численное интегрирование. Метод Верле. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 8-10.
24. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Обработка результатов. Статистика. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с.11-15.
25. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Сравнительный анализ результатов. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 16-20.
26. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Практическая часть. В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 21-50.
27. К.В. Шайтан, К.Б. Терешкина. Изучение динамики модифицированного полипептида Семакс-05. Пример расчета В: Молекулярная динамика белков и пептидов (Методическое пособие), МГУ. [Электронный ресурс]: [www.moldyn.ru/library/manual](http://www.moldyn.ru/library/manual). – 2008 г., с. 1-2.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Как обновить организм и излечиться от всех болезней?

На рубеже 19-20 веков рынок США был наводнен шарлатанскими средствами, агрессивно рекламируемыми и обещающими излечение от всех болезней. Например: «Исцеляющий бальзам Экмана обновляет желудок и почки, очищает кровь и излечивает от рака, диабета, желчных камней и сердечной недостаточности». Или средство для младенцев с прорезывающимися зубами – спиртовую настойку опиума.

В 1912 году Конгресс США окончательно запрещает рекламу лекарств с недоказанными свойствами, обманывающую потребителя. В то время было невозможно доказать отсутствие рекламируемых свойств, так как не было способов доказать их наличие. После чего стало ясно, что доказательства эффективности и безопасности лекарственных средств можно получить только в результате клинических исследований. Так это решение Конгресса США послужило стимулом к широкому применению клинических исследований для получения доказательств эффективности лекарств.



[clinical-trials.ru](http://clinical-trials.ru)

## THE ARCHITECTURE OF NMDA RECEPTORS

**NMDAR are important in development, LTP and LTD which may underlie molecular mechanisms of memory, pain perception and motor control. NMDAR pathological activation is strongly associated with several socially significant neurodegenerative and psychiatric diseases [24].**

### ABSTRACT

Being a subclass of ionotropic glutamate mediators, N-methyl D aspartate (NMDA) receptors represent one of the major excitatory neurotransmission players in the central nervous system. NMDAR are important in development, LTP and LTD which may underlie molecular mechanisms of memory, pain perception and motor control; NMDAR pathological activation is strongly associated with several socially significant neurodegenerative and psychiatric diseases [24]. Despite significant research progress made in NMDAR physiology, functional significance of temporally and spatially different subunit composed NMDARs, gating mechanisms, control of the assembly and trafficking are still largely enigmatic. Therefore, this essay, firstly, will describe different NMDAR subunits assembly concentrating mainly on NR1/NR2, their physiological roles and properties, followed by detailed focus on individual subunits and their role in the channel gating. Therefore, this paper aims to review latest research papers in NMDA receptors anatomy and physiology, particularly, individual units NMDAR assembly, the channel pore architecture and concerted gating of linkers.

**Keywords:** NMDA receptors, glutamate, channel pore architecture.

### INTRODUCTION

Being a subclass of ionotropic glutamate mediators, N-methyl D aspartate (NMDA) receptors represent one of the major excitatory neurotransmission players in the

central nervous system. NMDAR are peculiar in a way NMDARs are also denoted as coincidence detectors as their activation require both pre and postsynaptic activation, so not only two co-agonists, L-glutamate and glycine must be released from presynaptic terminal but also a voltage-dependent  $Mg^{2+}$  block must be relieved by post synaptic membrane depolarization [24]. NMDAR show slow kinetics, so upon glutamate release, there is NMDA mediated  $Mg^{2+}$  influx for hundreds of milliseconds followed by neuronal depolarization and subsequent activation of downstream signaling pathways [3]. NMDAR can be inactivated by glutamate unbinding, desensitized in glycine-dependent/glycine independent mechanisms [6] and be allosterically modulated by  $Ca^{2+}$ -, extracellular  $Zn^{2+}$  and  $H^+$ [5] polyamines, neurosteroids and fatty acids [24]. Despite significant research progress made in NMDAR physiology, functional significance of temporally and spatially different subunit composed NMDARs, gating mechanisms, control of the assembly and trafficking are still largely enigmatic. Therefore, this essay, firstly, will describe different NMDAR subunits assembly concentrating mainly on NR1/NR2, their physiological roles and properties, followed by detailed focus on individual subunits and their role in the channel gating. After having described these. I will try to evaluate some recent papers and how they may help to provide further information about NMDAR anatomy and physiology.

### ASSEMBLY

Biochemical, single channel data, X-ray crystallography suggest that native NMDAR are obligate heterodimers composed of a pair of glycine binding NR1 subunits (Furukawa, 2005) facing a pair of glutamate binding NR2 subunits [19] where NR1/NR2 heterodimer forms a functional subunit in tetrameric NMDAR [6]. The mechanism of NMDAR assembly is not clear but current hypotheses are that 2 GLUNR1 may homodimerize first recruiting key Tyrosine109 followed by GLUNR2 dimers co-assembly [5]; GLUNR1 and GLUN2R heterodimerize followed by the heterodimers co-assembly; 2 GLUNR1 form stable complex followed by subsequent GLUNR2 monomer addition. Noteworthy, for functional NMDAR receptor expression both NR1 and NR2 subunits must be co-expressed. [1]

NMDARs have 7 genes for low/high glycine affinity binding NR1 and NR3(A-B) respectively and glutamate binding NR2 (A-D) subunits [21]. NR1 and NR2 share≈29



similar domain organization and amino acid identity, ~30% between NR1 and NR3, ~28 between NR2 and NR3, ~38-52 between NR2A-NR2D [8] thereby suggesting that not only similar architecture but also physiology. Despite sharing sequence homology, four heterodimer subtypes NR1/NR2A-NR2D differ in pharmacological, functional and biophysical properties, subcellular localization and lateral mobility [18] so, for example, time constant for NR1/NR2A, B, C and D are 50 ms, 400 ms, 30 and more than 1 s respectively; maximum  $P_0$  NR1/NR2A, B, C and D 0.5, 0.1, 0.01 and 0.04 respectively. Having high channel conductance and being highly  $Mg^{2+}$  sensitive, NR1/NR2A and 2B are the major subtypes expressed in adult brain [3]; interestingly, they are widely accepted as synaptic and extra-synaptic respectively underlying physiological consequences such as NR1/NR2A participating in LTP, neuroprotection whereas NR1/NR2B being critical during development, LTD and neuronal death [13,16] possibly because of NR1/NR2B being low sensitive to low pH negative modulation [4], nevertheless, these subunits composition switch in a neuronal activity dependent fashion [11]. Therefore, it is clear that NMDAR physiology depends on the subunits composition however the physiological significance of heterodimeric NMDAR heterogeneity in spatial and temporal expression is under investigation, however, the recent data suggest that subunit difference arise from different individual subunit anatomy; therefore, to get a better understanding or get further even more complicated, we will dissect individual subunits structure with the focus on ATD, LBD and TMD.

### INDIVIDUAL SUBUNITS

The functional subunits have four domains: extracellularly located N-terminal (ATD) and ligand binding (LBD) domains; pore-forming transmembrane domain (TMD) and intracellular C terminal (CTD) [24]. Chimeric studies have shown that NTD and TMD govern physiological properties of NMDAR such as subunit assembly (Farina, 2011), gating kinetics, agonist potency, maximum  $P_0$ , deactivation time and sensitivity to different modulators [4,25]. TMD consists of three membrane spanning segments M1, M3 and M4 and one re-entrant loop M2 [3]. ATD forms a clam-shell like bi-lobed structure composed of two globular subdomains R1 and R2 distal and proximal to the membrane respectively [5]. Crystallography showed that the region between R1 and R2 represent modulators binding site, so, for instance, hydrophilic  $Zn^{2+}$  binding site in NR2A-2B and a deeper located hydrophobic pocket where NR2B selective antagonist ifenprodil binds. These R1 and R2 linkers may not only represent modulators binding sites which are potential drug targets for pathophysiological NMDAR activation but also these R1 and R2 might be critical for NR1 subunits homodimerization [5]. The conventional glycine and the glutamate binding sites have been localized to the S1-S2 domain of the NR1 and NR2 subunits respectively. S1 in the N-terminal domain corresponds to amino acids

(420-550 amino acids that are proximal to the membrane and S2 is the extracellular loop found between M3 and M4. These S1 and S2 form a Venus flytrap or clamshell-like structure. Agonist binding induces hydrogen bonds and ionic interactions with the several residues (R505 in NR1) and (D706 in NR2) in both lobes resulting the S1 and S2 interlobe distance decrease resulting in the Venus flytrap-like domain closure leading to the opening of the ion channel; whereas NMDAR antagonists stabilize the open clam-shell like structure thereby interfering with the ion channel opening. [2,15]

### CHANNEL PORE ARCHITECTURE AND CONCERTED GATING OF LINKERS

LBD (S1 and S2) and TMD are connected by 3 short polypeptide linkers S1-M1, M3-S2 AND S2-M4. Four NMDAR subunits contribute to the channel pore composition, so all four subunits M2 loop paves the pore internally with externally preM1-M3C (the C terminal part of M3) and M4n (N terminal of M4) [7]. M3 domain of all GLURs subunits contains a highly conserved nine-amino acid motif SYTANLAAF; mutagenesis studies showed within this M3c region A652 in NR1 A651 NR2B3c represent critical part of the activation gate [12]. Furthermore, physical constraining method showed that effective opening of the activation gate relies on the concerted intra subunit linkers movement of all four M3-S2 helices by ~9Å relative to S2-M4 [23]. Moreover, not only several fully-liganded pre-open intermediate channel states are observed routinely in single channel records but also at least 10 different rate constants [24] as well as at least five closed and two open states with fast and slow components [14] suggesting that NMDAR gating is a complex process involving several concerted conformational changes in all 4 subunits resulting in the final widening of the pore.

Substituted cysteines studies showed that S1-M1 and S2-M4 linkers are dynamic and might interact/modulate M3-S2 movement which in turn represents potential drug targets in which NMDARs activity might be regulated in non-competitive manner [22]. Paper by Sobolevsky et al., provides a gating mechanism for NMDAR at the level of the entire functional heteromeric NMDAR; so crystallography, site-directed mutagenesis provide evidence that there is twofold axis of symmetry in the LBD and ATD and fourfold symmetry in the ion channel domain [3]. Two pairs of conformationally different subunits A/C and B/D mediate the symmetry mismatch in the above mentioned domains. In the relation to ATD domain the B/D and A/C subunits are defined as proximal and distal to the overall two-fold axis of symmetry; A/D and B/C dimers formation emanating from subunit crossover with A and C subunits proximal and B and D distal to the overall two-fold axis [20]. Furthermore, substituted cysteines, immunoblot and electrophysiology showed that functional NMDA receptor have NR1 adopting A/C and NR2 B/D conformation leading to overall arrangement of N1/N2/N1/N2, so the like subunits are arranged diagonally in a relation to each other [18]. Therefore, there is a asymmetry in LBD and ATD com-

posed of dimers and TMD composed of dimer of dimers; but there are 3 linking peptides S1-M1 M3-S3 S2-M4 which resolve the symmetry mismatch between LBD and TMD providing the transition between two-fold symmetry in LBD to fourfold symmetry in TMD. Different conformers A/C and B/D group the linkers into 2 groups, so, in A and C subunits M3-S2 linker adopts a helical conformation whereas B and D linker has an extended conformation which in turn allows reaching M4 in TMD possessing four-fold symmetry [20]. Agonist binding results in closure of clam-shell like structure which in turn pulls apart all 4 M3 helices leading to the ion channel opening. Interestingly, A/C and B/D subunits may require different extent of conformational changes, so proximal A/C (GLUN1, glycine binding) may not induce sufficient movement in TMD region, whereas distal B/D (GLUN2 glutamate binding) may provide greater conformational changes resulting in proper channel opening. This view not only provides a critical role of linkers in gating but also may explain why NMDAR need 4 ligands (2 Glycines and 2 Glutamates) and functional NMDAR heterogeneity. On the other hand, it should be noted that this predictions are based on crystallography of the AMPA receptors which have different homomeric composition rather than NMDAR and hence further research should be done, though more recent papers provide evidence for this NMDAR linker mediated conformational changes induce gating mechanism being a current working hypothesis as well as providing further information for potential drug targets research.

Fluorescent polycyclic NMDAR binding ligands were chemically synthesized by the group of Joubert et al, Highly NMDAR affinitive, the ligands derived from amantadine and 3-hydroxy-4-aza-8-oxoheptacyclotetradecane glowed with long wavelength fluorescence, high Stokes shifts. However, it should be noted that these fluorescent NMDAR channel blockers do not allow distinguishing neither between subunits composition nor provides information about gating; furthermore, as it competes with MK801 and is derivative of NMDAR open channel blocker this suggests that it binds to the mouth of the channel and thereby is use-dependent [17]. However, knowing the exact molecular interaction between the newly synthesized compound and NMDAR might represent a new approach in NMDAR drug therapy as well chemical manipulations might help to increase subunits selectivity therefore, fluorescent NMDAR "tags" might represent a good analytical tool to clarify physiological significance of NMDAR subunits heterogeneity. Regardless to amazing progress made in science, current  $Ca^{2+}$  imaging techniques mainly represent the ratiometric use either the use of  $Ca^{2+}$  sensitive dyes or use of FRET which might have several disadvantages such as being high to signal-to-noise, not distinguishing proteins in transition states and being monochro-

matic, the paper by Zhao, 2011 suggests improved  $Ca^{2+}$  visualizing technique as genetically encoded  $Ca^{2+}$  indicators [26]. By the means of direct evolution, they developed several multichromatic  $Ca^{2+}$  indicators genetically encoded  $Ca^{2+}$  indicators for optical imaging (G-GECO (Green) B-GECO (Blue), R-GECO (Red). This relatively non-invasive method may help to investigate multicolour imaging in living cells, for example, these proteins might be used to determine the role of NMDAR subunits which have different spatial localization (NR2A and NR2B) furthermore they may represent a good tool to study NMDAR in its transition states, particularly, by physically linking different colours to different subunits or changing colour depending on  $Ca^{2+}$  binding. [9,10,12]

### РЕЗЮМЕ

**АКАНОВА А.А.<sup>1</sup>, ЕШМАНОВА А.К.<sup>1</sup>, АКАНОВА К.К.<sup>1</sup>,**  
*<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет  
имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы*

## ФИЗИОЛОГИЯ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

Являясь ионотропными рецепторами глутамата, селективно связывающими N-метил-D-аспартат (NMDA), эти рецепторы представляют собой основные возбуждающие нейротрансмиттеры в центральной нервной системе. Рецепторы NMDA играют важную роль в развитии долговременной потенциации (Long-term potentiation, сокр. LTP) – усилении синаптической передачи между двумя нейронами, сохраняющейся длительное время после воздействия на синаптический проводящий путь. LTP участвует в механизмах синаптической пластичности, обеспечивающих нервную систему живого организма возможностью адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. В свою очередь, процессы LTP могут лежать в основе молекулярных механизмов памяти, восприятия боли и центральной моторики.

Патологическая активация NMDAR тесно связана с несколькими социально значимыми нейродегенеративными и психиатрическими заболеваниями [24]. Несмотря на огромное количество исследований, точные молекулярные механизмы активации этих рецепторов неизвестны. Целью данного обзора является описание новейших исследований в области молекулярной физиологии NMDA-рецепторов: механизмов взаимодействия отдельных субъединиц NMDA, молекулярной архитектуры ионных каналов и согласованного функционирования линкеров.

**Ключевые слова:** Физиология рецепторов NMDA, функциональное значение изомеров различных субъединиц и субструктур рецепторов NMDA.

### Literature:

1. Cao J, Qui S, Zhang J, Wang J, Zhang X, Luo J (2011) Transmembrane Region of N-Methyl-D-aspartate Receptor (NMDAR) Subunit is Required for Receptor Subunit Assembly. J Biol Chem 286:27698-27705.

2. Chang HR, KuoCC (2008) The activation gate and gating mechanism of the NMDA receptor. – J. Neurosci 28:1546-1556.
3. Cull-Candy S.G., Brickley S., Farrant M. (2001). NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* – 11:327-335.
4. Dravid S.M., Erreger K., Yuan H., Nicholson K., Le P., Lyuboslavsky P., Almonte A., Murray E., Mosely C., Barber J., French A., Balster R., Murray T.F., Traynelis S.F. (2007). Subunit-specific mechanisms and proton sensitivity of NMDA receptor channel block. – *J. Physiol* 581:107-128.
5. Farina A.N., Blain K.Y., Maruo T., Kwiatkowski W., Choe S., Nakagawa T. (2011). Separation of Domain Contacts Is Required for Heterotetrameric Assembly of Functional NMDA Receptors. – *J. Neurosci* 31:3565-3579.
6. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R., Gouaux E. (2005). Subunit arrangement and function in NMDA receptors. – *Nature* 438:185–192.
7. Gielen M., Le Goff A., Stroebel D., Johnson J.W., Neyton J., Paoletti P. (2008). Structural rearrangements of NR1/NR2A NMDA receptors during allosteric inhibition. – *Neuron* 57:80-93.
8. Gielen M., Sieglér Retchless B., Mony L., Johnson J.W., Paoletti P. (2009). Mechanism of differential control of NMDA receptor activity by NR2 subunits. – *Nature* 459:703-707.
9. Hansen K.B., Furukawa H., Traynelis S.F. (2010). Control of Assembly and Function of Glutamate Receptors by the Amino-Terminal Domain. – *Mol Pharmacol* 78:535-549.
10. Hansen K.B., Traynelis S.F. (2011). Structural and Mechanistic Determinants of a Novel Site for Noncompetitive Inhibition of Glun 2D-Containing NMDA receptors. – *J. Neurosci* 31:3650-3661.
11. Ijima K., Abe H., Okazawa M., Moruyoshi K., Nakanishi S. (2008). Dual regulation of NR2B and NR2C expression by NMDA receptor activation in mouse cerebellar granule cell cultures. *PNAS* 105:12010-12015.
12. Joubert J., van Dyk S., Green I.R., Malan S.F. (2011). Synthesis, evaluation and application of polycyclic fluorescent analogues as N-methyl-D-aspartate receptor and voltage gated calcium channel ligands. – *E.J. Med Chem.* 46:5010-5020.
13. Kaufman A.M., Milnerwood A.J., Sepers M.D., Coquinco A., She K., Wang L., Lee H., Craig A.M., Cynader M., Raymond L.A. (2012). Opposing Roles of Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling in Cocultured Striatal and Cortical Neurons. 32:3992-4003.
14. Kussius C.L., Popescu G.K. (2009). Kinetic basis of partial agonism at NMDA receptors. – *Nat Neurosci* 12:1114-1120.
15. Laube B., Schemm R., Betz H. (2004). Molecular Determinants of ligand discrimination in the glutamate – binding pocket of the NMDA receptor. – *Neuropharmacol* 47:994-1007.
16. Miwa H., Fukaya M., Watabe A.M., Watanabe M., Manabe T. (2008). Functional contributions of synaptically localized NR2B subunits of the NMDA receptor to synaptic transmission and long-term potentiation in the adult mouse CNS. – *J. Physiol* 586:2539-2550.
17. Papadakis M., Hawkins L.M., Stephenson F.A. (2004). Appropriate NR1-NR1disulfide-linked homodimer formation is requisite for efficient expression of functional, cell surface N-methyl-D-aspartate NR1/NR2 receptors. – *J. Biol Chem* 279:14703–14712.
18. Salussolia C.L., Podromou M.L., Borker P., Wollmuth L.P. (2011) Arrangement of Subunits in Functional NMDA Receptors. – *J. Neurosci* 31:11295-11304.
19. Schorge S. Colquhoun (2003) Studies of NMDA Receptor Function and Stoichiometry wuth Truncated and Tandem Subunits. – *J. Neurosci* 23:1151-1158.
20. Sobolevsky A.I., Rosconi M.P., Gouaux E. (2009). X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor. – *Nature* 462:745-756.
21. Stephenson F.A., Cousins S.L., Kenny A.V. (2008). – Assembly and forward trafficking of NMDA receptors (Review). – *Mol Membr Biol* 25:311-320.
22. Talukder I., Borker .P, Wollmuth L.P. (2010). – Specific sites within the ligandbinding domain and ion channel linkers modulate NMDA receptor gating. – *J. Neurosci* 30:11792-11804.
23. Talukder I., Wollmuth L.P. (2011). Local constraints in either the GluN1 or GluN2 subunit equally impair NMDA receptor pore opening. – *J. Gen Physiol* 138:179-194.
24. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. – *Pharmacol Rev* 62:405-496.
25. Yuan H., Hansen K.B., Vance K.M., Ogden K.K., Traynelis S.F. (2009). Control of NMDA receptor function by the NR2 subunit amino-terminal domain. – *J. Neurosci* 29:12045-12058.
26. Zhao Y., Araki S., Wu J., Teramoto T., Chang Y.F., Nkano M., Abdelfattah A.S., Fujiwara M., Ishihara T., Nagai T., Campbell R.E. (2011). An expanded Palette of Genetically Encoded Calcium Indicators. – *Science* 333:1888-1891.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Внедрение многоцентровых клинических исследований

Начиная с 1944 года, в США стали применяться многоцентровые клинические исследования. Это исследования, проводимые одновременно в разных клиниках, но по одному протоколу. Многоцентровые исследования позволяют быстро набрать необходимое для исследования число пациентов. В одном таком исследовании может участвовать несколько сотен исследовательских центров из разных стран, которые изучают действие новых лекарственных средств у тысяч пациентов по одному протоколу. Результаты многоцентровых исследований обрабатываются в одном месте. Публикация результатов КИ сейчас обязательна независимо от того, какой результат получен.



[clinical-trials.ru](http://clinical-trials.ru)

# POLYMORBID STATES IN CLINICAL PRACTICE

## (LITERATURE REVIEW)

**For the last decades, changes in the description of health, incidence and mortality are observed. Such processes as aging, changing of the lifestyle, a social status, etc. are risk factors of chronic noncommunicable diseases development of [1,2].**

### ABSTRACT

Nowadays we can often meet cases in clinical practice when one patient have several types of diseases simultaneously, mostly connected with each other that negatively influence to patients' quality of life. Polymorbid states lead to hospital stay increasing that mostly is the cause of long-term and resistant disability and rising risk a large number of complications after surgical interventions, and in general raises a mortality rate. In addition it is important to know that one of the main polymorbidity's result is a polypragmasy, which means a co-existence of a huge amount of medicines and makes impossible to control the efficacy of therapy, moreover enlarges patients' wasting of money and reduces their commitment to treatment. That is why, we made the review from the base PubMed about the prevalence of polymorbid states, which are characterized by co-existence of several diseases over the world. General concepts, polymorbidity types, the most frequently of them and the effect of polymorbid diseases to clinical manifestations were defined. The impact of isolated diseases to development processes of polymorbid conditions, including associated with obesity and diabetes mellitus cases has been studied.

**Keywords:** polymorbid states, prevention, mortality, risk factors, morbidity, health care, comorbid diseases, polypragmasy, complication, prevalence.

Especially it is relevant for our country, where are observed significant fluctuations of mortality rate, dependent on such parameters as gender, national spirits, behavioral risk factors, including alcohol consuming, smoking, psycho-emotional stresses, also from severity of meta-

bolic disorders, etc. [3]. According to Republican center for health development data for a year 2014 the reasons of a high mortality of population are acute vascular disorders (strokes, myocardial infarctions), injury rate, oncologic diseases.

In the result of the state program "Salamatty Kazakhstan" implementation, since 2008 death rate caused by cardiovascular diseases decrease is observed, and life expectancy is growing, which demonstrates, that the number of advanced aged senior generation increasing is expected and combined diseases are going to extent [4]. According to results of pathologicoanatomic findings, 2-3 basic and more than 5 associated diseases fall on dead [5].

To describe this phenomenon the term "polymorbidity" is offered, that caused by a set of pathological processes, which can be qualified as nosological forms, syndromes, clinicodiagnostic indications and symptoms [6,7]. I. Jensen [8], J.H. Boyd and J.D. Burke [9], W.C. Sanderson [10], Y.L. Nuller (1993) [11], L. Robins [12], A.B. Smulevich [13], C.R. Cloninger [14] and other leading psychiatrists devoted many years for identifying the number of polymorbid states in patients with different psychiatric frustrations.

The number of polymorbid diseases significantly raises with age – from 10% in 19 years senior aged up to 80% in persons of 80 and elderer [15]. According to M. Fortin research, the prevalence of polymorbidity is 69% in young patients to 93% among average year persons and till 98% – in the senior age group [16]. Following the results of Netherlands scientists' researches, it was revealed, that such indicators as age, low education level, health insurance of the population, existence of the disease which is already present at the anamnesis can define emergence and degree of polymorbid states [17].

Many talented clinicians and researchers from different medical areas conducted the problem investigation of polymorbidity's influence to clinical manifestations of main somatically disease, efficacy of medication therapy, the nearest and remote forecast of patients. Among of them were M.H. Kaplan [18], M.E. Charlson [19], F.G. Schellevis [20], H.C. Kraemer [21], M. van den Akker [15], T. Pincus [22], A. Grimby [23], S. Greenfield [24], M. Fortin [25], A. Vanasse [16], C. Hudon [26], L.B. Lazebnik [27], A.L. Vertkin, O.V. Zairat'yanc [28], G.E. Caughey [29], F.I. Belyalov [2], L.A. Luchihin [30] and many others.



Polymorbidity influences to a number of patients rising in all age groups what confirms the results of recent research and represents a real problem for a health care system. For a needed treatment management and defining patients with polymorbid pathologies in clinics it requires cross-disciplinary approach, which unites not only doctors of the general and narrow profiles, but also nurses and other workers of a medical sphere. An improvement in the direction on leaving is important both for clinic, and for society. Defining and allocating in a priority of problems in a treatment is necessary to allow the patient to keep commitment to treatment and to avoid accumulation and an adverse effect of medicines. At operating nowadays health care system regimes, it is hard to reach these tasks [31,32].

In particular, polymorbidity promotes increasing of hospital of stay of patient, which is the often result of a long and resistant disability, interferes of holding rehabilitations, enlarges risk and number of complications after surgical interventions, and in general raises a mortality rate. [33]

Analysis of a ten year issue in patients with 6 prevalent chronic diseases demonstrated that, nearly a half of advanced age people patients with arthritis suffer from arterial hypertension, 20% – cardiovascular diseases, and 14% – diabetes mellitus. More than 60% of patients with bronchial asthma showed to associated arthritis, 20% to cardiovascular diseases, and 16% to diabetes mellitus [34]. In advanced age patients with chronic renal failure the frequency of ischemic heart disease is higher to 22%, and new coronary events in 3.4 times comparing to those without disturbances in kidney functions [35]. In terminal renal failure development, which needs replacement therapy, the frequency of ischemic heart diseases forms is equal to 24.8%, myocardial infarction – 8.7%. The number of comorbid diseases significantly increases with age (from 10% in 19 year till 80% in people 80 year and older) [17].

In the literature there are datas on researches of polymorbid states with the main components of a metabolic syndrome.

In one of the cohort Irish researches influence of polymorbid states on control of level of a glucose in a blood in patients with a diabetes mellitus types 2 and also on visit of the therapist in the general practice was studied. This research was conducted on 424 patients with a diabetes mellitus types 2, where such risk factors as medical conditions, glucose level in blood, level of patients service, the social and economic state and amount of prescribed medications were studied. It has been revealed as a result, that in 90% of the studied people at least one chronic disease was identified and the fourth part had four and more chronicities. 66% of the studied respondents had a hypertension, 25% had cardiovascular diseases. The number of general practitioners visits increased with the rising of quantity of chronicities. In comparison with persons who were writing down reception of medications and own state, persons not carrying out record had considerably low level of a glucose

in a blood and its control. Thus, in persons with diabetes mellitus types 2 the high prevalence of polymorbid states is taped. Results of this research show, that control of a glucose level in a blood is interconnected with understanding of the patient of his chronicity [36].

The similar research was done also in Baskoniya. Determination of percent of complications of the states linked with diabetes, prevalence of associated diseases was the purpose of their research and to reveal polymorbid states in persons, with a diabetes mellitus types 2. Annually the percent of the studied pathological states decreased during the 4th summer period: an acute coronary syndrome (from 0,47% to 0,40%), the majority of ablations (from 0,10% to 0,08%). The prevalence of the pathological states linked with diabetes appeared as follows: coronary heart disease (11,5%), myocardial infarction (7,0%), peripheral neuropathy (1,3%) and diabetic retinopathy (7,2%). Prevalence of polymorbidity was 90.4%. Arterial hypertension in 73.7% cases, dyspepsia in 13.8% and 12.7% uneasiness were the most widespread among other chronicities. Authors made the conclusion that in patients with diabetes mellitus type 2 living in Baskoniya percent of cases of complications by diabetes mellitus isn't so high in comparison with other places. However, they represent high prevalence of polymorbid diseases connected with diabetes mellitus, which is a factor, that should be taken in attention at treatment correction of diabetes mellitus. [37]

Along with it, polymorbid states were also investigated in persons with an abdominal obesity. Scientists from London whose purpose was studying the association between the body mass index and polymorbid states, it was revealed, that at examining of 223 089 adults, in men with normal weight prevalence of a polymorbidity was 23%, enlarging up to 27% in respondents with an excess weight, with 1 degree of an obesity. In those, who were with the 2nd degree – 38% and 44% with the third degree of an obesity. Women respectively had 28%, 34%, 41%, 45% and 51%. In the result of statistical analysis, it was revealed that in 32% with polymorbid states the obesity and excess body weight, demonstrating that by increasing of body mass index level and obesity, also the risk of polymorbid states development enlarged [38].

Other scientists studied a role of an obesity in prevalence of of polymorbid states, where was also adult population studied, but in a quantity of 4 803 respondents 55.8% of whom consisted from women and their middle age was 47.8%. The majority of investigated people (62.0%) had at least one chronic disease in the anamnesis. Prevalence of polymorbid states, including an obesity was 36%. Prevalence of isolated obesity, as an individual disease, was 28.1%. According to results, scientists made conclusions, that the prevalence of polymorbid states in the general population is high, but in persons with an obesity is higher yet, than in persons without it. These results have value in observation, prevention and also in development of strategy of polymorbid states quantities decrease [39].

As we can notice from the specified researches, except therapists and general practitioners also narrow experts often face to problem of polymorbidity. Unspoken rule of any department became consultation work of the therapist who is engaged in the syndromal analysis and also formation of the diagnostic and medical concept considering potential risks of the patient and his remote forecast. [40]

Existence of polymorbidity in patient should be considered by choosing an algorithm of diagnostics and treatment of any kind of diseases. For the specified category of patients it is necessary to specify the extent of functional disturbances and the morphological status of all revealed nosological forms. With emerging each of new symptoms, including low-expressed, it should be done exhaustive inspection to identify its reasons [41,42]. It is also necessary to remember that polymorbidity leads to a polypragmasy, which means co-administration of a large number of medicines that makes impossible to control the efficiency of therapy, enlarges material expenditures of patients and therefore reduces their commitment to treatment. Majority of physicians don't pay attention to these side effects, as it estimates as the result of one of the factors of polymorbidity and cause the appointment of much more medicines [24].

There is a number of rules in clinical diagnosis formulations to comorbid patient, which is necessary to the practicing doctor for observing. The main rule is allocation in structure of diagnosis of the basic and background diseases and also their complications and accompanying pathology [43,44]. If the patient has many diseases, then one from them – the main. It is that nosological form, which complications causes prime need of treatment at this moment by the reason of the most threat of life and working abilities. The basic is the disease, which was served as the reason of the request for medical help. In medical inspection process the basic disease become the diagnosis of forecast of the least favorable disease, at the same time other diseases of become associating. Main disease by itself or through complications can become a reason of a lethal outcome. The main one can be several competing serious illnesses. The competing diseases – are simultaneously available nosological forms in patient, mutually independent by etiology and to pathogenesis, but equally answering to criterias of the main disease. The background disease promotes emerging or to an adverse current of the basic disease, increases its risk, promotes to developing of complications. This disease, also as the basic, demands urgent treatment. All complications pathogenetic

are connected with the basic disease, they promote adverse outcomes of the disease, causing sharp deterioration in the state of patient health. They belong to category of the complicated polymorbidity. In some cases community of etiological and pathogenetic factors, connecting these complications of the main disease with dominating pathology, which are designated as the interfaced diseases. In this case, it's necessary to carry to the causal comorbidity category. Complications are listed of predictive or disabling significance in decreasing order. Other diseases which are available in patient are listed by significance order.

Despite a set of unsolved regularities of polymorbidity, on the basis of the available clinical and scientific data it is possible to draw a conclusion that the range of the undoubted properties characterizing it as the non-uniform, often found phenomenon which increases weight of a state is inherent in a polymorbidity and worses the forecast of patients. A wide range of the reasons causing her causes heterogeneity of polymorbidity. [45,46]

## РЕЗЮМЕ

САДЫКОВА А.Д.<sup>1</sup>, БАЙМАХАНОВА Г.С.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Международный Казахско-Турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан

## ПОЛИМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Одним из основных последствий полиморбидности является полипрагмазия – применение большого количества лекарственных средств одновременно, невозможность контролировать эффективность лечения, трата средств впустую пациентом и снижение приверженности к лечению.

Нами представлен литературный обзор по изучению распространенности полиморбидных состояний в мире, характеризующихся сочетанием нескольких заболеваний. Выявлен эффект полиморбидных заболеваний на клинические проявления. Изучено влияние отдельных заболеваний на течение полиморбидных состояний, в том числе ассоциированных с ожирением и сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** полиморбидные состояния, профилактика, смертность, факторы риска, заболеваемость, здравоохранение, коморбидные заболевания, полипрагмазия, осложнения, распространенность.

### References:

1. World Health Statistics 2008. Geneva, World Health Organization, 2008. – P. 110.
2. Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity: monography. Irkutsk: RIO IGMAPO, 2012, 286 p.
3. Bekbosynov A.Zh. // Risk factors of intense violation of brain blood circulation in industrially developed region of Republic of Kazakhstan and their modern tendencies. – TMJ. – 2013. – №3 (53).
4. Zholdin B.K. Comorbidity in cardiology: look of the clinical pharmacologist, Kazakhstan's farmacy buleten, 2015.
5. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. – Attending physician. – 2013. – №6. – P. 66-69.
6. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. – J. Chronic Dis. 1970; 23(7):455-468.
7. Yancik R., Ershler W., Satariano W., Hazzard W., Cohen H.J., Ferrucci L. Report of the national institute on aging task force on comorbidity. – J. Gerontol A BiolSci Med Sci. 2007; 62 (3):275-280.

8. Jensen I. Proceedings: Pathology and prognostic factors in temporal lobe epilepsy. Follow-up after temporal lobe resection. – *Acta Neurochir.* – 1975. – Vol. 31. – №3,4. P. 261-2.
9. Boyd J.H., Burke J.D. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. – *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1984. – №41. – P. 983-9.
10. Sanderson W.C., Beck A.T., Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: Prevalence and temporal relationships. – *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – №147. – P. 1025-1028.
11. Nuller Y.L. // Review of psychiatric and medical psychology, M., 1993.
12. Robins L. How recognizing comorbidities in psychopathology may lead to an improved research nosology. – *Clinical Psychology: Science and Practice.* – 1994. – №1. – P. 93-95.
13. Smulevich A.B., Dubnickaya E.B., Thostov A.S. Depression and comorbid disorders. – M., 1997.
14. Cloninger C.R. Implications of comorbidity for the classification of mental disorders: the need for a psychobiology of coherence. – *Psychiatric Diagnosis and Classification*, 2002, p. 79-105.
15. Akker M. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases [Text]. Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. [et al.]. – *Journal Clinical Epidemiology.* – 1998. – Vol. 51 (5). – P. 367-375.
16. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Annals of Family Medicine*, 2005, Vol. 3, p. 223-228.
17. Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity; what's in a name? A review of the literature. – *Eur J. GenPract.* 1996;2:65-72.
18. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. – *Journal Chronic Disease.* – 1974. – №27. – P. 387-404.
19. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. – *Journal Chronic Disease.* – 1987. – №40. – P. 373-383.
20. Schellevis F.G., Velden J. vd, Lisdonk E. vd. Comorbidity of chronic diseases in general practice. – *J. Clin. Epidemiol.* – 1993. – №46. – P. 469-473.
21. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. – *Stat. Med.* – 1995. – №14. – P. 721-723.
22. Pincus T., Kallahan L.F. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously: Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. – *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 13. – P. 841-845.
23. Grimby A., Svanborg A. Morbidity and health-related quality of life among ambulant elderly citizens. – *Aging*, 1997, №9, p. 356-364.
24. Stier D.M., Greenfield S., Lubeck D.P. et al. Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of the total illness burden index to prostate cancer. – *Urology*. 1999. – Vol. 54. – №3. – P. 424-9.
25. Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A. Multimorbidity in the medical literature: a bibliometric study. – *Can. Fam. Physician*, 2004.
26. Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A. Multimorbidity in medical literature: Is it commonly researched? – *Can. Fam. Physician.* – 2005. – №51. – P. 244-245.
27. Lazebnik L.B. Polymorbidity and ageing. – *Clin. gerontol.* – 2005. – №12.
28. Vertkin A.L., Zairat'yanc O.V., Vovk E.I. Final diagnosis. – M., 2008.
29. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. – *BMC Public Health.* – 2008. – №8. – P. 221.
30. Luchihin L.A. Comorbidity in ENT-practice. – *Bulleten of otorhinolaryngology.* – 2010. №2. – P. 79-82.
31. Perrier A., Cornuz J., Gaspoz J.M., Waeber G. *Rev Med Suisse*. 2013 Jan 23; 9(370):174-8, 180-1. How should we organize health care for multimorbidity patients?
32. Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. – *Annals of Family Medicine.* – 2009. – Vol. 7 (4). – P. 357-363.
33. Fortin M., Lapointe L., Hudon C. et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. – *Health Qual Life Outcomes*, 2004, vol. 2 (51).
34. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. – *BMC Public Health.* – 2008, №8, p. 221.
35. Aronow W.S. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. – *Am. J. Card.* – 2000. – №86. – P. 1142-1143.
36. Teljeur C., Smith S.M., Paul G., Kelly A, O'Dowd T. – *Eur J Gen Pract.* – 2013, Mar. 19 (1): 17-22. Doi:10.3109/13814788.2012.714768. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes.
37. Alonso-Morán E., Orueta J.F., Fraile Esteban J.I., Arteagoitia Axpe J.M., Marqués González M.L., Toro Polanco N., Ezkura Loiola P., Gaztambide S., Nuño-Solinis R. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014 Oct. 10; 14: 1059. Doi: 10.1186/1471-2458-14-1059.
38. Booth H. P1., Prevost A.T., Gulliford M.C. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Fam Pract.* 2014 Feb; 31(1):38-43. Doi: 10.1093/fampra/cmt061. Epub 2013 Oct. 16.
39. Agborsangaya C.B., Ngwakongwi E., Lahtinen M., Cooke T., Johnson J. Multimorbidity prevalence in the general population: the role of obesity in chronic disease clustering, 2013.
40. Vertkin A.L., Romyancev M.A., Skotnikov A.S. // *Archive of inner medicine.* – Release №1, 2011, p. 16.
41. Starfield B., Lemke K.W., Bernhardt T. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in Case Management. – *Ann. Fam. Med.* – 2003. – Vol. 1. – №1. – P. 8-14.
42. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. – *J. Clin. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45. – №6. – P. 613-9.
43. Avtandilov G.G., Zairat'yanc O.V., Kakturskii L.V. // Execution of diagnosis. – M., 2004.
44. Zairat'yanc O.V., Kakturskii L.V. // Formulation and comparison of clinical and patologoanatomic diagnosis. – M., 2008.
45. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. – *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1968. – №16. – P. 622-626.

КОЙБАКОВ М.Б.<sup>1</sup>, БАБАЕВА К.С.<sup>1</sup>, БАЙДУЛЛАЕВ Б.М.<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Международный Казахско-Турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан, <sup>2</sup>Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИЗОМЕТРИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

### БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИМ ИНФАРКТ МИОКАРДА, В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

По данным ВОЗ, в результате ишемической болезни сердца ежегодно умирает 2,5 млн человек. При правильной реабилитации около 80% больных могут стать трудоспособными. Благодаря мерам вторичной профилактики улучшается течение постинфарктного периода.



#### АННОТАЦИЯ

В данной статье рассматривается изучение показателей гемодинамики с помощью тетраполярной грудной реографии у больных инфарктом в покое, а также в ответ на ножную изометрическую нагрузку. В течение года происходит оптимизация гемодинамических реакций на ножную изометрическую нагрузку, но она у больных различна. Физическая работоспособность и ее гемодинамическое обеспечение в течение года в наибольшей степени возрастает у больных с малосимптомным вариантом постинфарктного периода, а при стенокардическом варианте переносимость нагрузок лимитирована ишемическими признаками их неадекватности (недостаточность коронарного резерва), при сердечной недостаточности – недостаточностью миокардиального резерва.

**Ключевые слова:** постинфарктный период, инфаркт миокарда, ножная изометрическая нагрузка, реабилитация, гемодинамика, сократительная функция миокарда.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Деятельность человека – это чередование изотонических и изометрических нагрузок, поэтому в настоящее время в ходе контроля за реабилитацией боль-

ных, перенесших инфаркт миокарда, используются и изометрические нагрузки. Применение их в кардиологической практике с вовлечением верхних конечностей зачастую тяжело переносится больными [1]. Е.Б. Гельфгат и соавторы (1984), М.А. Зубарев и соавторы (1991) предложили ножную изометрическую нагрузку (НИН) с максимальным усилием ног на динамометр для оценки функционального состояния миокарда у здоровых и больных ХИБС. [3,4]

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка функционального состояния миокарда в ответ на ножную изометрическую нагрузку в динамике у больных, перенесших инфаркт миокарда, с различными течениями постинфарктного периода.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение НИН с максимальным усилием ног у больных инфарктом миокарда, особенно на ранних этапах реабилитации (стационарном), нежелательно из-за возможности наступления рецидива инфаркта миокарда. В связи с чем нами предложена модифицированная ножная изометрическая нагрузка с 75-процентным усилием от максимальной силы ног. Использовались напольные весы «Бирюса». Испытуемым



(54 больным), перенесшим инфаркт миокарда, на 4-й неделе от начала заболевания (в покое) регистрировали ЭКГ в трех отведениях Dorsalis, Anterior, Inferior (D, A, J) по Нэбу, ФКГ, объемную и дифференцированную тетраполярную грудную реограмму, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. Всех больных разделили по В.С. Волкову [2] на 3 группы:

- больных с малосимптомным вариантом – 20 (не-Q-ИМ-5; Q-ИМ-15);
- со стенокардитическим вариантом – 24 (не-Q-ИМ-10; Q-ИМ-14);
- с начальной сердечной недостаточностью – 10 (у всех Q-ИМ) восстановительного периода.

Определяли максимальную силу ног в течение 5 сек. После отдыха в течение 3-5 мин проводилась непосредственно НИН со стандартным статическим усилием (ССУ), равным по величине 75-процентной максимальной силе ног (МСН). В течение 3 мин НИН и 5 мин отдыха исследовали гемодинамические показатели (САД, ДАД, УИ, СИ, УПСС). Изменения показателей гемодинамического обеспечения также изучали в динамике через 12 месяцев в процессе реабилитации. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц (средний возраст – 49,1±1,3 года).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Максимальная сила ног у здоровых составила 138,7±5,5 кг, а стандартно-статическое усилие – 75% от максимальной силы ног – 104,2±4,2 кг.

Таблица 1 – Показатели центральной гемодинамики у здоровых людей в покое и в ответ на ножную изометрическую нагрузку

Показатели	Покой	ССУ =104,2±4,2 кг	P
ЧСС, уд/мин	76,6±2,6	94,8±3,1	<0,001
САД, мм.рт.ст.	120,8±7,1	175,6±6,6	<0,001
ДАД, мм.рт.ст.	80,0±2,6	106,0±7,2	<0,001
УИ, мл/м <sup>2</sup>	41,7±3,5	54,4±2,9	<0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,2±0,3	5,2±0,6	<0,001
УПСС, усл. ед.	608,0±136,0	552,0±103	>0,05

Примечание: P – достоверность различий между нагрузкой и покоем.

Таблица 2 – Изменения гемодинамики при ножной изометрической нагрузке у больных при малосимптомном варианте восстановительного периода инфаркта миокарда

Показатели	Покой	Нагрузка при выписке		Покой	Нагрузка через 12 месяцев			
		Стандартная	P		Стандартная	P	Условно-стандартная	P
ЧСС	64,6±2,7	83,6±3,5	<0,05	66,3±2,7	74,6±2,4	<0,05	95,0±2,2	<0,05
САД	118,0±3,2	146,3±3,2	<0,001	120,0±2,9	140,9±4,1	<0,001	161,4±36	<0,001
ДАД	82,0±2,0	97,5±2,5	<0,001	84,3±2,6	90,8±2,9	<0,05	105,0±2,7	<0,001
УИ	41,3±4,7	50,8±4,1	>0,05	40,3±2,5	52,3±2,9	<0,05	48,6±2,2	<0,05
СИ	2,8±0,2	4,2±0,4	<0,05	2,7±0,2	4,1±0,1	<0,05	4,6±0,4	<0,05
УПСС	655,0±131	607,0±49,0	<0,05	960,0±133	681,6±104,0	>0,05	602,5±73	<0,05

Примечание: P – достоверность различий между нагрузкой и покоем.

В таблице 1 показано изменение показателей центральной гемодинамики в ответ на НИН у здоровых лиц.

У здоровых людей в ответ на НИН увеличивались ЧСС, САД, ДАД, УИ (Δ30,45%), СИ и снижался УПСС, что свидетельствует о повышении сократительной функции миокарда, адекватном гемодинамическом обеспечении изометрических нагрузок.

При малосимптомном варианте инфаркта миокарда гемодинамические исследования показали, что в первый период наблюдения (4 недели от начала ОИМ) у больных в ответ на изометрическое усилие (84,3±3,0 кг) отмечалось статически достоверное увеличение СИ за счет выраженного прироста ЧСС, УИ при этом проявил тенденцию к повышению, изменения УПСС были недостоверными (таблица 2).

Через 12 месяцев при выполнении того же объема статической нагрузки СИ увеличивался на такую же величину, однако это увеличение было обусловлено менее выраженным приростом ЧСС и статистически достоверным увеличением УИ. Изменения УПСС были по-прежнему недостоверными. Таким образом, к 12-ти месяцам существенно улучшалось гемодинамическое обеспечение стандартных физических нагрузок.

У больных со стенокардитическим вариантом при выписке из стационара, в отличие от больных предыдущей группы, в ответ на НИН (64,3±3,5 кг) наблюдался недостоверный прирост СИ, хотя и была почти одинакова по величине хронотропная реакция сердца. При этом отмечалась тенденция к снижению УИ и повышению УПСС (таблица 3). Таким образом, у больных со стенокардитическим вариантом значительно ухудшается гемодинамическое обеспечение физических нагрузок, что, возможно, обусловлено развивающейся ишемической реакцией на НИН.

Через 12 месяцев при назначении больным той же нагрузки, что и в предыдущем случае, отмечалось статистически достоверное и выраженное увеличение СИ, менее выраженное увеличение ЧСС и тенденция к увеличению УИ. Изменения УПСС носили статистически недостоверный характер. Ишемических изменений на ЭКГ не отмечалось. На возросшую пороговую нагрузку (76,1±2,7 кг) отмечается

Таблица 3 – Изменения гемодинамики при ножной изометрической нагрузке у больных, стенокардическим вариантом восстановительного периода инфаркта миокарда

Показатели	Покой	Нагрузка при выписке		Покой	Нагрузка через 12 месяцев			
		Стандартная	P		Стандартная	P	Условно-стандартная	P
ЧСС	70,5±1,8	90,1±5,5	<0,05	65,4±4,4	75,5±4,8	>0,05	82,3±4,7	<0,05
САД	125,0±3,8	151,4±5,9	<0,001	124,0±3,1	163,7±4,7	<0,002	164±6,5	<0,001
ДАД	82,5±1,6	92,8±2,8	<0,01	84,0±3,4	92,6±3,2	>0,05	102±3,6	<0,002
УИ	37,8±2,4	31,0±2,5	>0,05	38,4±3,3	44,0±2,5	>0,05	39,8±3,1	>0,1
СИ	2,6±0,2	2,0±0,3	>0,05	2,3±0,2	3,4±0,3	<0,05	3,3±0,4	<0,05
УПСС	972,2±112,0	1136,0±166,0	>0,05	1065,0±192,0	792,0±123,0	>0,05	800,6±80,2	>0,05

Таблица 4 – Изменения гемодинамики при ножной изометрической нагрузке у больных, сердечной недостаточности в восстановительном периоде инфаркта миокарда

Показатели	Покой	Нагрузка при выписке		Покой	Нагрузка через 12 месяцев			
		Стандартная	P		Стандартная	P	Условно-стандартная	P
ЧСС	77,0±3,7	99,3±3,8	<0,01	75,3±5,3	87,6±3,2	>0,05	93,2±2,8	<0,05
САД	126,0±2,4	148,1±4,2	<0,001	123,0±2,3	150,0±4,1	<0,001	150,6±5,4	<0,001
ДАД	83,0±2,6	105,1±2,9	<0,01	80,0±2,3	91,6±3,3	<0,01	105,3±3,2	<0,001
УИ	24,6±1,7	21,5±2,9	>0,1	25,5±1,0	27,7±2,5	>0,05	21,7±2,1	<0,05
СИ	1,7±0,2	2,2±0,2	>0,05	2,1±0,2	2,4±0,4	>0,1	2,0±0,2	>0,05
УПСС	1246,0±93,1	1254,0±170,0	>0,1	1002,0±34,0	1018,0±135,0	>0,05	1356,0±125,0	<0,05

лишь дополнительный прирост ЧСС, что указывает на неадекватность предъявленных нагрузок и низкие резервные возможности миокарда.

У больных с начальной сердечной недостаточностью при выписке из стационара показатели центральной гемодинамики в покое исходно (по сравнению с предыдущими группами) были снижены (таблица 4).

В ответ на НИН (63,3±3,8 кг) СИ имел тенденцию к увеличению за счет ЧСС, а УИ снижался. То есть отмечалась парадоксальная реакция ударного индекса. УПСС имело тенденцию к увеличению. На высоте нагрузки у 3 больных наблюдались частые желудочковые экстрасистолы. Полученные данные свидетельствуют, что в ответ на НИН у них появлялись признаки дисфункции левого желудочка.

Таким образом, в течение года происходит оптимизация гемодинамических реакций на ножную изометрическую нагрузку, но она неодинакова у разных больных. Физическая работоспособность и ее гемодинамическое обеспечение в течение года в наибольшей степени возрастает у больных с малосимптомным вариантом, а при стенокардическом варианте переносимость нагрузок лимитирована ишемическими признаками неадекватности нагрузок (недостаточность коронарного резерва), при сердечной недостаточности – недостаточностью миокардиального резерва.

### ВЫВОДЫ

1. В результате поэтапной реабилитации у больных, перенесших инфаркт миокарда, увеличивается толерантность к изометрическим нагрузкам, улучшается сократительная функция миокарда.

2. По данным гемодинамической реакции в ответ на НИН улучшение сократительной функции миокарда наиболее выражено у больных с малосимптомным вариантом.

3. При стенокардическом варианте при достижении пороговой нагрузки наступает кратковременная дисфункция левого желудочка из-за приходящей ишемии.

4. При сердечной недостаточности на высоте нагрузки отмечается парадоксальная реакция УИ, СИ поддерживается в основном за счет ЧСС. Через 12 месяцев эти закономерности в ответ на возросший уровень НИН сохраняются.

5. Ножная изометрическая нагрузка позволяет оценить эффективность реабилитационных мероприятий, помогает прогнозировать исход заболевания и, соответственно, назначать дифференцированное лечение.

### SUMMARY

KOYBAKOV M.B.<sup>1</sup>, BABAYEVA K.S.<sup>1</sup>,  
BAYDULLAYEV B.M.<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>International Kazakh-Turkish university  
A. Yasawi, Turkestan c., <sup>2</sup>South Kazakhstan  
Pharmaceutical Academy, Shymkent c.

## HEMODYNAMIC SUPPORT OF ISOMETRIC LOADS IN PATIENTS WHO HAVE TRANSFERRED MYOCARDIAL INFARCTION IN THE REHABILITATION PROCESS

This article considers the study of hemodynamic parameters using tetrapolar thoracic rheography in patients with heart attack at rest, as well as in response to a foot

isometric load. During the year there is an optimization of hemodynamic reactions to foot isometric load, but it is not the same in different patients. Physical performance and its hemodynamic support throughout the year increases most in patients with a low-symptom variant of the post-infarction period, and in the stenocardial case,

the tolerance of the loads is limited by ischemic signs of inadequate loads (coronary reserve insufficiency), with heart failure by myocardial reserve insufficiency.

**Keywords:** myocardial infarction, the period of postinfarction, foot isometric load, rehabilitation, hemodynamics, contractile function of the myocardium.

#### Литература:

1. Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. Функциональные пробы в кардиологии. // Третье издание, переработанное и. – Москва: «МЕДпресс-информ», 2007.
2. Волков В.С. Клинические варианты восстановительного периода инфаркта миокарда и их значение в реабилитации больных. – Кардиология. – 1981. – №9. – С. 103-106.
3. Гельфгат Е.Б., Аббасов М.К., Самедов Р.И. Функциональное состояние левых отделов сердца у больных ишемической болезнью сердца при изометрической нагрузке. – Кардиология. – 1987. – №10. – С. 86-89.
4. Зубарев М.А. Гемодинамическое обеспечение дозированной изометрической нагрузки у больных острым инфарктом миокарда с гипокинетическим типом кровообращения и I стадией сердечной недостаточности. – Клин. мед. – 1991. – №1. – С. 49-51.
5. Зубарев М.А., Думлер А.А., Косков Э.В. Динамика насосной и сократительной функций сердца при дозированной изометрической нагрузке. – Физиология человека. –1991. –№3. – С. 60-63.
6. Триптиш Чандра Гхош. Клиническая значимость ножной изометрической нагрузки в оценке лечения больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью: автореферат дисс. кандидата медицинских наук: 14.00.06. / НИИ кардиологии. – Ташкент, 1992, 22 с.

### НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

#### Природный лекарственный препарат против атеросклероза создали молодые ученые Кызылорды

Согласно первым исследованиям, производить его проще, чем многие популярные в мире растительные препараты по профилактике атеросклероза, а дозировка требуется меньшая.

Из обычной верблюжьей колючки жантака сделали новое натуральное средство для профилактики и лечения атеросклероза. Молодые ученые региона провели эту работу совместно с российскими коллегами.

«Растение жантак или верблюжья колючка, применяемая в народной медицине от множества болезней, на самом деле содержит практически два десятка флавоноидов, являющихся антиоксидантами. Используя несколько компонентов колючки, мы выделили сумму этих флавоноидов, исследовав концентрат на предмет профилактики атеросклероза. Он эффективен не только для профилактики, но и при лечении этой болезни на ранней стадии, и нужно его меньше, чем, скажем, известного на весь мир биофлавоноида дигидроквертицина, который под разными названиями продают фармацевтические концерны», – рассказал руководитель лаборатории инженерного профиля «Физико-химические методы анализа» Кызылординского государственного университета имени Коркыта-ата Нурбол АППАЗОВ.

Дигидрокверцетин – натуральный биофлавоноид, витамин из группы Р, известный в Америке и Европе как Таксифолин. Это биорегулятор метаболических процессов через поддержание равновесия в системе оксиданты-антиоксиданты.

Что касается стоимости препарата, сделанного кызылординскими учеными, и возможности его производства для массового потребления, Аппазов пояснил следующее: «Верблюжьей колючки в наших краях много, а производство препарата не требует разработки какой-то особой техники. Главное, после получения патента на изобретение провести клинические исследования».

Стоит отметить, что базе Государственного университета имени Коркыта-ата физико-химическая лаборатория инженерного профиля функционирует с 2009 года. Её цель – привлечь творческую молодежь к науке и поддерживать учёных.

BNews.kz

# ЭКГ ОТКЛОНЕНИЯ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ОЖИРЕНИЕМ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В ПОПУЛЯЦИОННОМ ИССЛЕДОВАНИИ

**Установлено, что электрокардиографические (ЭКГ) отклонения являются значимым прогностическим маркером ССЗ независимо от традиционных факторов риска. [11]**

## АННОТАЦИЯ

В данной статье представлены результаты исследования частоты встречаемости ЭКГ отклонений у лиц с избыточной массой тела, ожирением и абдоминальным ожирением.

**Ключевые слова:** электрокардиография, большие ЭКГ изменения, малые ЭКГ изменения, абдоминальное ожирение.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой современного мира в связи с высоким уровнем инвалидизации и смертности трудоспособного населения.

Рассматривая эволюцию сердечно-сосудистой эпидемиологии, можно установить, что смертность от ССЗ атеросклеротического генеза быстро увеличивалась в промышленно развитых странах после Второй мировой войны. Это привело к проведению эпидемиологических исследований в Европе, начавшихся в 1950 году. В частности, это исследование Framingham в США. Три основных фактора риска ИБС – гиперхолестеринемия, гипертония и курение – систематически присутствовали в эпидемиологических исследованиях до 1975 года. В последние 20 лет эти три важнейших фактора риска по-прежнему являются долгосрочными предикторами неблагоприятного исхода ССЗ. Некоторые полиморфизмы генов, как было установлено, связаны с повышенным риском развития заболеваний ССС. Несмотря на это в 90-х годах исследования, посвященные вторичной профилактике, бы-

ли приоритетными, в отличие от первичной профилактики [3-7]. Как сообщается в исследовании MONICA, благодаря надлежащей вторичной профилактике наблюдается снижение смертности от инфаркта миокарда, в то время как общая заболеваемость остается стабильной. Аналогичные выводы приводит исследование REACH, показавшее отсутствие эффективности вторичной профилактики. В исследовании DREAM установлено, что ни рамиприл, ни росиглитазон не снижают частоты сердечно-сосудистых осложнений [8-10]. Все это весьма интересные данные, требующие развития мер первичной профилактики и дальнейшего изучения факторов риска ССЗ.

Риск, обусловленный ожирением, связан с коронарными и церебральными расстройствами у тучных пациентов. При ожирении наблюдается поражение сосудов, потому что оно предрасполагает к развитию гиперлипидемии, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и внезапной сердечной смерти. Кроме этих механизмов, при ожирении кардиомиоциты претерпевают изменения, характеризующиеся дистрофическими явлениями [12]. ЭКГ патологии встречаются чаще у пациентов с ожирением, проявляясь в виде снижения вольтажа, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), расширения левого предсердия [13]. Имеются данные, что висцеральный жир обуславливает появление патологической ЭКГ вследствие симпатической активации. Были также описаны случаи аритмии у больных с ожирением [14]. Наряду с этим снижение веса сопровождалось ликвидацией данных отклонений [15], что аналогично результатам исследователей из Колумбии и Италии. [16, 17]

Наряду с ассоциацией между ЭКГ отклонениями, избыточной массой тела и ожирением в исследовании корейских ученых выявляется связь и с центральным типом ожирения. [18]

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования явилась изучение частоты встречаемости ЭКГ отклонений в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и значения объема талии (ОТ) у жителей Туркестанского региона.



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн работы обусловлен одномоментным популяционным исследованием, проведенным в Туркестанском регионе. Всего было обследовано 1 143 человека. ЭКГ была снята у 158 пациентов (14%), 48 из которых – мужчины, 110 – женщины. Средний возраст исследуемых мужчин и женщин составлял  $50.1 \pm 13.7$  и  $52.1 \pm 13.7$  соответственно. Вес пациентов измерялся с помощью стандартизованных рычажных медицинских весов. Во время взвешивания пациент стоял ровно, без верхней одежды и обуви. Рост пациентов измерялся ростомером без обуви и головного убора. По результатам измерения веса и роста определяли индекс массы тела по формуле: вес (кг)/рост в м<sup>2</sup>. Объем талии измерялся сантиметровой лентой на уровне пупка (в см).

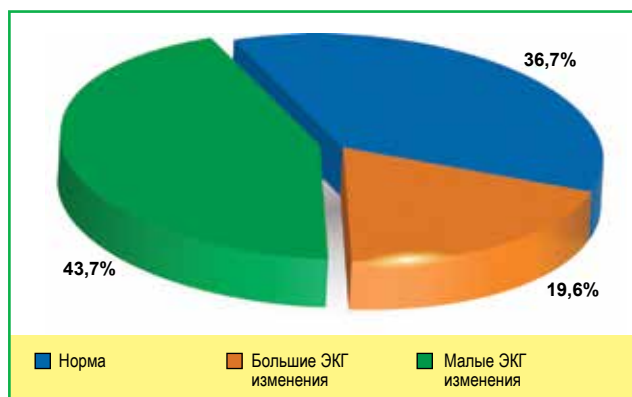


Рисунок – Структура ЭКГ изменений согласно Миннесотской системе кодирования

Регистрация ЭКГ покоя проводилась с помощью программного обеспечения в 12 отделениях. Методика снятия ЭКГ соответствовала рекомендациям Британской сердечно-сосудистой ассоциации. [19]

В группу больших ЭКГ отклонений включены:

- 3-1,4-1-ГЛЖ;
- 4-1, 4-2-Большие ST-T отклонения;
- 7-1-Полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ);
- 8-3-Фибрилляция предсердий (ФП).

В группу малых ЭКГ отклонений включены:

- 5-3-Малые ST-T отклонения;
- 7-3-Неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ);
- 7-6-Блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ);
- 7-7-Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ);
- 8-1-1, 8-1-2, 8-1-3 Экстрасистолы;
- 8-7-Синусовая тахикардия;
- 9-7-Ранняя реполяризация (РРЖ);
- Синусовая аритмия.

Данные, полученные в ходе исследования, обработаны с помощью пакета статистических программ

Biostat. При статистическом расчете качественных переменных применялся  $\chi^2$  Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭКГ подверглись 158 человек. У 36,7% пациентов не выявлено патологических ЭКГ изменений, у 19,6% выявлены большие, а у 43,7% – малые ЭКГ изменения (рисунок). Среди больших ЭКГ изменений чаще регистрировалась ГЛЖ, среди малых – неполные блокады ветвей пучка Гиса.

Стандартизация интерпретации ЭКГ была проведена по Миннесотской системе кодирования, рекомендованной ВОЗ и Американской ассоциацией сердца, согласно которой все ЭКГ изменения разделены на большие и малые. [20]

Таблица 1 – Частота встречаемости ЭКГ отклонений в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения

Миннесотская система кодирования	ЭКГ патологии	ИМТ <25		ИМТ >25	
		n	%	n	%
Большие ЭКГ отклонения	ГЛЖ	10	14,1	16	18,5
	Снижение ST ниже изолинии на 2 мм и более	1	1,4	1	1,1
	ПБЛНПГ	1	1,4	1	1,1
	ФП	-	-	1	1,1
Малые ЭКГ отклонения	Незначительные отклонения зубца Т и сегмента ST	-	-	2	2,3
	НБПНПГ	5	7	9	10,4
	БЗВЛНПГ	-	-	1	1,1
	БПВЛНПГ	21	29,6	20	22,9
	Экстрасистолы	1	1,4	2	2,3
	Возможная РРЖ	1	1,4	4	4,7
	Синусовая тахикардия	1	1,4	1	1,1
Синусовая аритмия	-	-	1	1,1	
Норма		30	42,2	28	32,3
Итого		71	100	87	100
$\chi^2=8,218$ ; $p=0,084$					

Результаты таблицы 1 показывают, что частота встречаемости ЭКГ отклонений статистически значимо не отличаются у лиц с и без избыточного веса и ожирения, проживающих в Туркестанском регионе.

В таблице 2 рассматривается частота встречаемости ЭКГ отклонений в зависимости от наличия и отсутствия абдоминального ожирения. У мужчин с ОТ >94 см и женщин >80 см ЭКГ отклонения встречались чаще по сравнению с контрольной группой. В частности, ГЛЖ, ФП, изменения ST-T, блокада ножек пучка Гиса, экстрасистолы и возможная РРЖ регистрировались гораздо чаще по сравнению с мужчинами и женщинами, у которых ОТ <94 и <80 соответственно.

Таблица 2 – Частота встречаемости ЭКГ отклонений в зависимости от значения объема талии

Миннесотская система кодирования	ЭКГ патологии	ОТ <94 у мужчин ОТ <80 у женщин		ОТ >94 у мужчин ОТ >80 у женщин	
		п	%	п	%
		Большие изменения	ГЛЖ	9	13,2
Снижение ST ниже изолинии на 2 мм и более	1		1,5	1	1,1
ПБЛНПГ	1		1,5	1	1,1
ФП	-		-	1	1,1
Малые изменения	Незначительные отклонения зубца Т и сегмента ST	-	-	2	2,2
	НБПНПГ	5	7,3	9	10
	БЗВЛНПГ	-	-	1	1,1
	БПВЛНПГ	17	25	24	26,8
	Экстрасистолы	-	-	3	3,3
	Возможная РРЖ	2	2,9	3	3,3
	Синусовая тахикардия	1	1,5	1	1,1
	Синусовая аритмия	1	1,5	-	-
Норма	31	45,6	27	30	
Итого	68	100	90	100	

$\chi^2=10,414$ ;  $p=0,034$

## ВЫВОДЫ

Проведенное нами популяционное исследование выявило, что только 36,7% пациентов имеют нормальные результаты при проведении ЭКГ. ЭКГ изменения не различаются у лиц с избыточным весом и с ожирением. Как большие, так и малые ЭКГ отклонения часто встречаются у лиц с абдоминальным ожирением.

## SUMMARY

**IBRAGIMOVA S.I.<sup>1</sup>, SHALKHAROVA ZH.N.<sup>1</sup>,  
BABAYEVA K.S.<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>International Kazakh-Turkish University  
by name Yassavi, Turkestan c.

## ECG ABNORMALITIES AMONG PERSONS WITH OVERWEIGHT, OBESITY AND ABDOMINAL OBESITY IN THE POPULATION STUDY

The article presents the characteristics of ECG abnormalities, depending on overweight, obesity and abdominal obesity among inhabitants of Turkestan region.

**Keywords:** major ECG abnormalities, minor ECG abnormalities, gender, ethnics.

## Литература:

1. О.А. Кисляк, Н.В. Малышева, Н.Н. Чиркова. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом. – Клиническая геронтология, 2004 г., с. 3.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – Москва, 2012, с. 34.
3. Mahmood S.S., Levy D., et. al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. – Lancet, 2014.
4. Oladapo O.O., Salako L., et al. A prevalence of cardiometabolic risk factors among a rural Yoruba south-western Nigerian population: a population-based survey. Cardiovasc, J Afr., 2010.
5. Njelekela M.A., Liu E., et al. Socio-economic status, urbanization, and cardiometabolic risk factors among middle-aged adults in Tanzania. – East Afr J Public Health, 2011.
6. Vangjeli C., Dicker P., et. al. A polymorphism in ACE2 is associated with a lower risk for fatal cardiovascular events in females: the MORGAM project. – J Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 2011.
7. Thomas D., Collet J.P., et. al. The best of epidemiology and cardiovascular prevention in 2006. – Arch Mal Coeur Vaiss., 2007.
8. Amann U., Kirchberger I., et. al. Long-term survival in patients with different combinations of evidence-based medications after incident acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. – Clin Res Cardiol., 2014.
9. Dagenais G.R., Gerstein H.C., et. al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. – Diabetes Care, 2008.
10. Vassilaki M., Linardakis M., et al. The burden of behavioral risk factors for cardiovascular disease in Europe. A significant prevention deficit. – Prev Med., 2015.
11. De Ruijter W. The additional value of routine electrocardiograms in cardiovascular risk management of older people. – Scand J Prim Health Care, 2008.
12. Yarnell J.W., Patterson C.C., et. al. Comparison of weight in middle age, weight at 18 years, and weight change between, in predicting subsequent 14 year mortality and coronary events: Caerphilly Prospective Study. – J Epidemiol Community Health, 2000.
13. Alpert M.A., Terry B.E., et. al. The electrocardiogram in morbid obesity. Am J Cardiol., 2000.
14. Hillebrand S., de Mutsert R., et al. Body fat, especially visceral fat, is associated with electrocardiographic measures of sympathetic activation. – J Obesity, 2014.
15. Fraley M.A., Birchem J.A., et. al. Obesity and the electrocardiogram. – Obes Rev., 2005.
16. Alpert M.A., Nusair M.B., et. al. Effect of weight loss on ventricular repolarization in normotensive severely obese patients with and without heart failure. – Am J Med Sci., 2015.
17. Falchi A.G., Grecchi I., et. al. Weight loss and P wave dispersion: a preliminary study. – Obes Res Clin Pract., 2014.
18. Hong-Kyu Kim, Chul-Hee Kim et al. Variable Association between Components of the Metabolic Syndrome and Electrocardiographic Abnormalities in Korean Adults. – Korean J Intern Med, 2010.
19. Guidelines for recording a standart 12-lead electrocardiogram. – British Cardiovascular Society, 2013.
20. Prineas R., Crow R., Zhang Zhu-Ming. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Standards and Procedures for Measurement and Classification. Second edition, new and enlarged. – Springer London Dordrecht Heidelberg New York, 2010.

МРНТИ: 76.29.48

ИСЕНОВА С.Ш.<sup>1</sup>, БОДЫКОВ Г.Ж.<sup>1</sup>, КАБЫЛ Б.К.<sup>1</sup>, ТИЛШЕВА Н.У.<sup>1</sup>, КЫПШАКБАЕВА Ж.Н.<sup>1</sup>, АМИРАЛИЕВА Ж.Б.<sup>1</sup>, ТУРАР А.Р.<sup>1</sup>, САЙЛИБАЕВА Ш.М.<sup>1</sup>, САРСЕБАЕВА А.<sup>1</sup>, ЗКРИНА А.М.<sup>1</sup>, НАРИМАНОВА Ж.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## ПРИЧИНЫ УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ОПЕРАЦИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Одной из актуальных проблем современного акушерства является увеличение количества операций кесарева сечения, связанных с расширением показаний к оперативным родам, увеличением количества беременных с рубцом на матке, проведением операции по желанию женщины.



### АННОТАЦИЯ

В данной статье представлены данные ретроспективного анализа истории родов 685 женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в плановом и экстренном порядке. Изучены причины увеличения случаев кесарева сечения, что позволило определить показания и обоснованность его проведения.

В результате ретроспективного анализа определили, что частота операции кесарева сечения в плановом порядке увеличивается с 51% до 70%, в то время как экстренные операции кесарева сечения снижаются с 49% до 30%. Увеличение плановых операций кесарева сечения обоснованно, так как увеличилось число пациенток, выбравших данное медицинское учреждение.

**Ключевые слова:** беременность, операция кесарева сечения, рубец на матке, дистресс-синдром плода.

### ВВЕДЕНИЕ

Частота проведения кесарева сечения колеблется в широких пределах: от 4-5% до 25-30%. Например, частота операций кесарева сечения в США – 31,7% (2007 г.), Литве – 24% (2009 г.), а в некоторых частных клиниках – 80-100%. Во многих странах наблюдается ежегодный прирост частоты проведения кесарева сечения примерно на 1%. По данным

ВОЗ (2015 г.), отмечено увеличение числа родоразрешений путем кесарева сечения на 10-15%, хотя количество женщин, нуждающихся в этой операции по медицинским показаниям, составляет не более 10%. Несмотря на увеличение частоты операций кесарева сечения, проводимых по показаниям со стороны матери и плода, показатели материнской и перинатальной смертности почти не изменились. Известно, что проведение кесарева сечения сопряжено с высоким риском интраоперационных (кровотечение, ранение соседних органов, технические трудности), послеоперационных (гнойно-септические, тромботические), анестезиологических осложнений, угрожающих здоровью и жизни пациентов. [1]

В целях снижения количества операций кесарева сечения разрабатываются и внедряются программы, направленные на поддержание физиологических родов (Promoting normal birth and reducing caesarean section rates: Anevaluation of the Rapid Improvement Programme, Cookson G., Laliotis., 2017), разрабатываются протоколы диагностики и лечения («Кесарево сечение, 2014»), с перечнем четких показаний и противопоказаний к операции, технике ее выполнения. В Казахстане есть протокол диагностики и лечения 2013 года («Роды через влагалище после предыдущего кесарева сечения»), целью которого является

увеличение количества родов через естественные пути за счет снижения операций кесарева сечения у пациенток с рубцом на матке. Согласно данным протокола, роды через естественные родовые пути с рубцом на матке после одной операции могут проводиться в стационарах, имеющих возможность постоянного мониторинга за состоянием роженицы и плода в родах и проведения экстренного КС круглосуточно. Причем время от появления показаний к кесареву сечению до начала операции не должно превышать 15 минут в родспомогательных учреждениях 2,3 уровней регионализации перинатальной помощи.

В связи с увеличением в 2017 году количества операций кесарева сечения в родспомогательном учреждении второго уровня проведен подробный анализ показаний и обоснованности их проведения (рисунок 1).

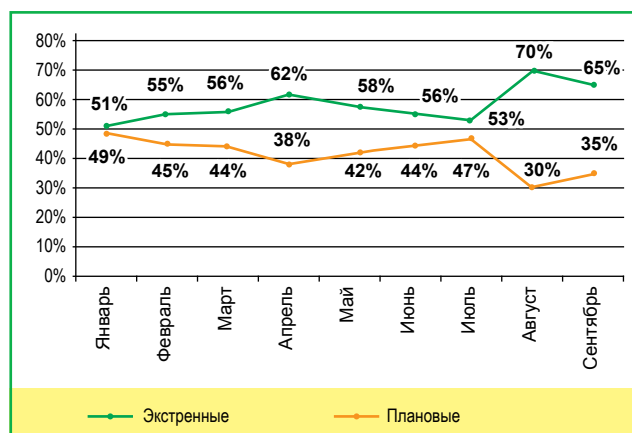


Рисунок 1 – Частота операции кесарева сечения в сравнительном аспекте

Как видно из диаграммы (рисунок 1), частота проведения кесарева сечения в 2017 году увеличилась (с 12% в 2016 г.) до 15%. При этом частота проведения экстренных операций снижается с 49% до 30%. Таким образом, увеличение плановых операций кесарева сечения связано с увеличением количества пациенток, выбравших данное медицинское учреждение по собственному желанию, связанное с внедрением Единой национальной системы здравоохранения Республики Казахстан и Кодексом Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения». Согласно этим документам, граждане Казахстана имеют право на свободный выбор медицинской организации.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ показаний и обоснованности проведения операции кесарева сечения.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ 685 историй родов женщин, родоразрешенных путем проведения кесарева се-

чения в родспомогательном учреждении второго уровня, что составило 15% от всех родов (4 564).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для ретроспективного анализа отобраны 685 историй родов беременных, поступивших и родоразрешенных при помощи кесарева сечения с 1 января по 30 сентября 2017 года.

Беременные, поступившие на родоразрешение, состояли на диспансерном учете в женской консультации согласно Регистру прикрепленного населения в 99,8% случаев, лишь 1,2% женщин не состояло на учете, поступив в экстренном порядке. Беременные посетили врача женской консультации 7 раз в 94,8% случаев, что соответствует клиническому протоколу диагностики и лечения МЗ РК «Наблюдение за физиологической беременностью». В 5,2% случаев пациентки были под наблюдением врача женской консультации 5,6 раз в связи с началом преждевременных родов.

Средний возраст беременных составил 33,7 года. Распределение пациенток по возрасту показало, что от 18 до 24 лет было 30,7%, от 25-30 лет – 17,7%, 31-35 лет – 32,2% и 35 и более лет – 19,6% женщин (рисунок 2), то есть преобладали (70,1%) пациентки активного репродуктивного возраста.

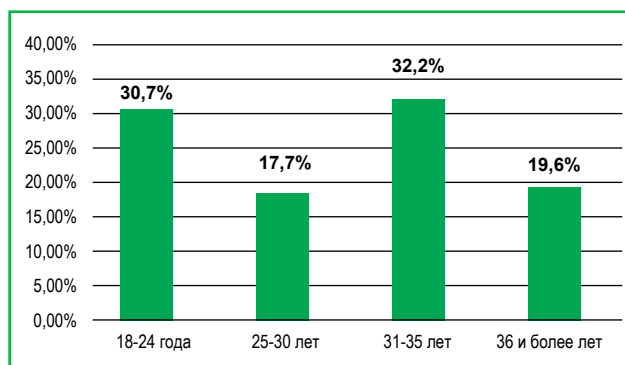


Рисунок 2 – Возрастной состав обследованных пациенток

По паритету родов пациентки распределились следующим образом: повторнородящие – 75,2%, первородящие – 20,2% и многорожавшие – 4,6%. Основными показаниями для кесарева сечения среди повторнородящих определены рубец на матке и сочетанные показания, то есть крупный плод и тазовое предлежание плода. Особый интерес представляют 20,2% первородящих женщин, которые родоразрешены путем проведения кесарева сечения в экстренном порядке. Показаниями для этого стали угрожающее состояние плода, клиническое несоответствие размеров таза матери и головки плода, неэффективность родовозбуждения при дородовом разрыве плодных оболочек. Так, основным резервом снижения операций кесарева сечения стали первородящие, поэтому необходимо провести тщательный анализ причин всех случаев угрожающего состояния плода в родах. Изу-



чение возможных причин, таких как технические, особенности ведения, методы индукции родов, позволяют разработать алгоритм снижения нуждающихся в этой операции.

Анализ перенесенных экстрагенитальных заболеваний показал, что у 28,4% пациенток они были обнаружены. При этом в 5,4% случаев выявлены заболевания органов дыхания (трахеит, бронхит, хронический тонзиллит, гайморит), в 8,3% – ЖКТ (гастрит, холецистит, дискинезия ЖВП), 3,2% – мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит, МКБ), 1,6% – сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, врожденные и приобретенные пороки сердца в стадии компенсации), в 4,9% – органов зрения (миопия, астигматизм), 5% – варикозная болезнь. Заболевания эндокринной системы отмечены в 26,9% случаев (заболевания щитовидной железы, ожирение). Инфекционные заболевания в анамнезе имели 3,3% беременных (болезнь Боткина, туберкулез, токсоплазмоз). Таким образом, пациентки, поступившие в родовспомогательное учреждение второго уровня, имели экстрагенитальные заболевания в стадии компенсации, что соответствует принципам регионализации (приказ №746 «О регионализации перинатальной помощи в Республике Казахстан», приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 декабря 2013 года). Беременных, поступивших с ЭГЗ в стадии декомпенсации, не было. [2]

Течение данной беременности у каждой четвертой (25,8%) беременной осложнилось анемией различной степени тяжести, преобладала анемия легкой степени. В первом и втором триместрах беременности 39,8% женщин получили лечение по поводу угро-

зы прерывания беременности и ложных схваток. Ранний токсикоз средней и тяжелой степени наблюдался у 3,5% пациенток. Патология плодных оболочек (маловодие и многоводие) диагностирована у 9,7% беременных. Такие грозные осложнения, как ПОНРП, были у 2% (14), предлежание плаценты – у 0,25% (2), преэклампсия – у 0,5% (4) беременных.

Показания к операции кесарева сечения в динамике представлены на рисунке 3.

За изучаемый период самостоятельные роды после предыдущего кесарева сечения проведены в 2 случаях. Известно, что такие роды – потенциальная причина тяжелых осложнений. Прогнозирование таких осложнений, как разрыв матки, врастание и прорастание плаценты в области рубца на матке, требует высокой квалификации врача и дополнительных исследований.

В плановом порядке кесарево сечение проведено в 47% (408) случаев. Основным показанием в 74,5% случаев (рисунок 3) стало наличие рубца на матке после одной операции кесарева сечения в анамнезе. Почти все пациентки поступили в плановом порядке на оперативное родоразрешение при сроке 38 недель и более. Все они дали письменный отказ от естественных родов. Необходимо обратить внимание на то, что 21,8% – это беременные, у которых кесареву сечению предшествовали самостоятельные роды. Можно предположить, что с беременными в антенатальном периоде проводится недостаточная разъяснительная работа о преимуществах самостоятельных родов при наличии рубца на матке. Пациентки должны получить исчерпывающую информацию о родах через естественные родовые пути с рубцом на матке

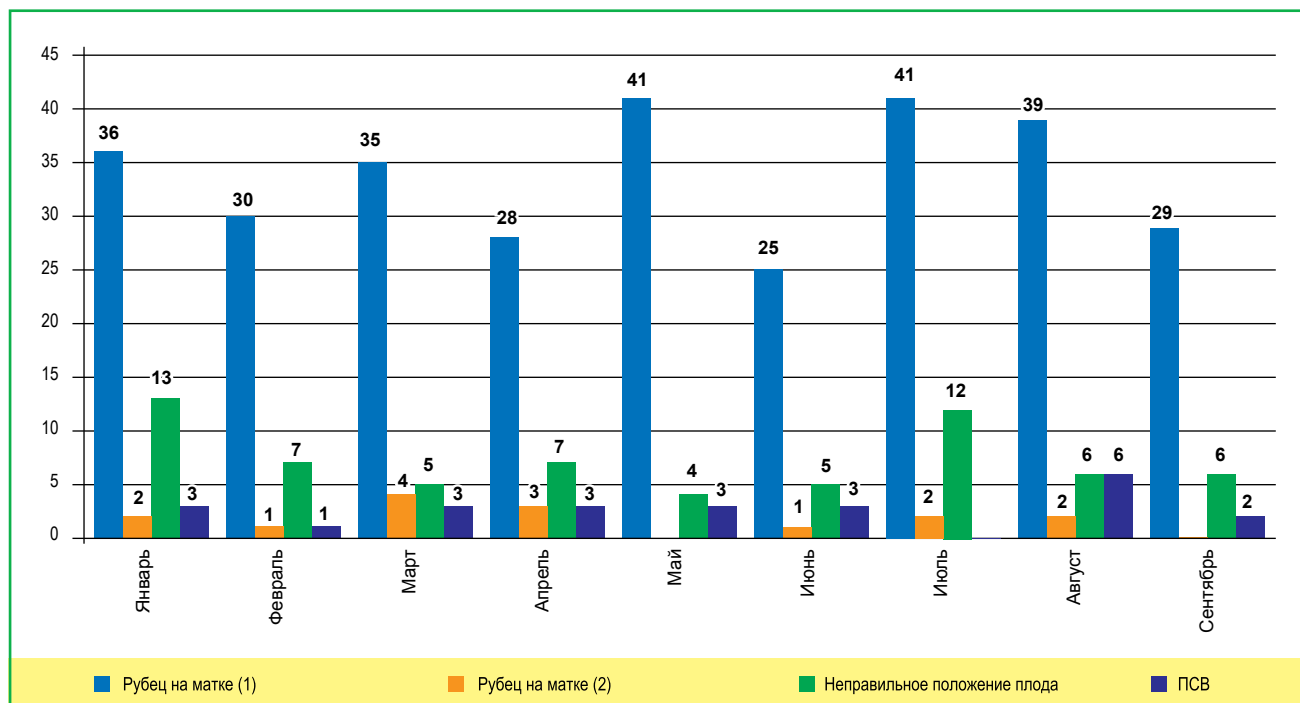


Рисунок 3 – Показания к плановой операции кесарева сечения

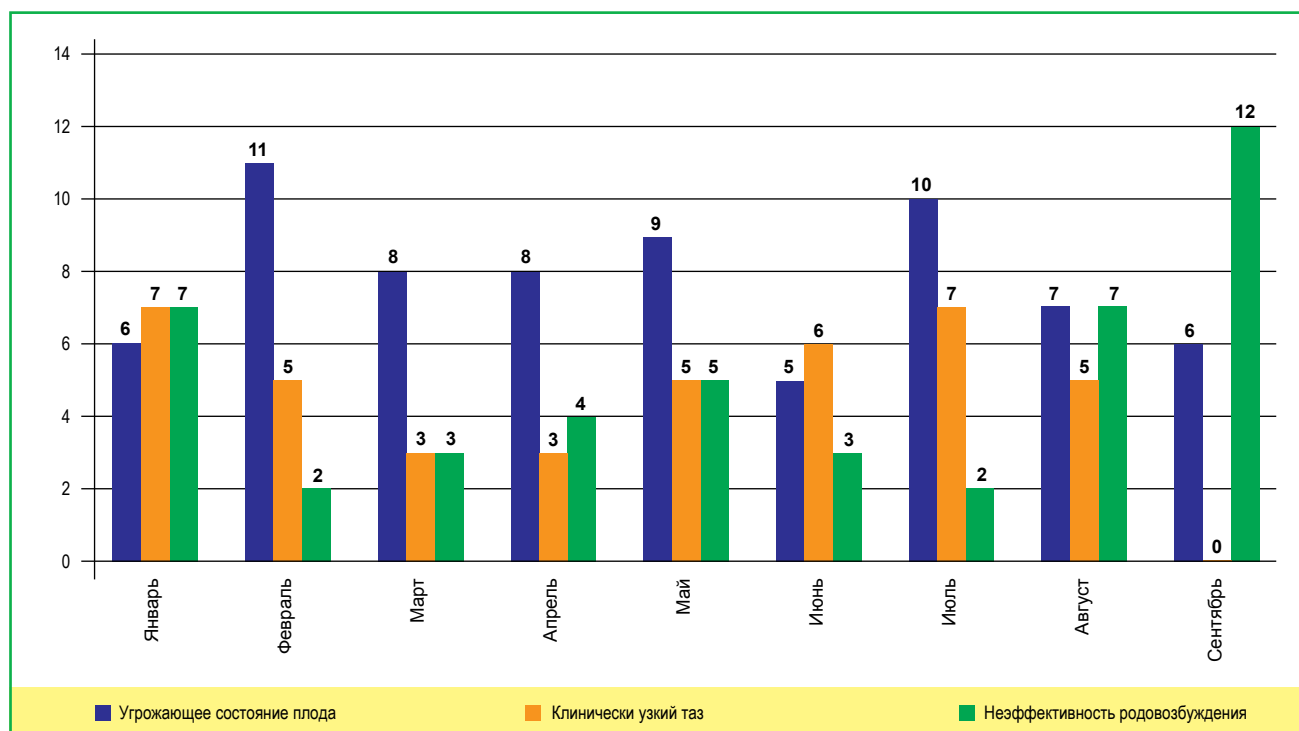


Рисунок 4 – Показания к экстренной операции кесарева сечения

(возможный риск и преимущества), которая может им принять осознанное решение. Врачи ПМСП должны не только информировать беременную об этом, но и подготовить документы (справки, выписки) о предшествующем кесаревом сечении или другом вмешательстве, с информацией по показаниям к операции и типе разреза на матке.

В связи с неправильным положением плода (ножное, косое, поперечное) и наличием рубца на матке кесарево сечение проведено у 16% беременных.

Вызывает сомнения проведение этой плановой операции в 5,9% случаев в связи с возрастом женщин, которым более 30 лет. Было ли оправданным кесарево сечение в экстренном порядке по сочетанным показаниям?

Рубец на матке после двух операций кесарева сечения стал показанием к проведению плановой операции в 3,7% наблюдений. Как видно из диаграммы, абсолютные показания для проведения кесарева сечения в плановом порядке были лишь у 3,7% пациенток.

Кесарево сечение в 41% случаев проведено в экстренном порядке (рисунок 4).

Основным показанием к операции в экстренном порядке было угрожающее состояние плода в 44,9% случаев.

В 28,5% случаев, в связи с обструктивными родами, операция проведена в экстренном порядке. При этом в 95% случаев клиническое несоответствие было связано с крупными размерами плода (4 000 г и более). В последние годы наметилась тенденция увеличения частоты рождения новорожденных с макросомией (с 8,8% до 14,6% в 2016 г.). Проведение кесарева сечения при клинически узком тазе, диагностируемом,

в основном, при полном открытии маточного зева, сопряжено с серьезными интра- и постоперационными осложнениями как со стороны матери, так и плода.

В связи с неэффективностью родовозбуждения в 26,2% случаях проведена экстренная операция кесарева сечения. Возможная причина отсутствия эффекта от родовозбуждения – неподготовленность родовых путей при дородовом разрыве плодных оболочек или недооценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа при переводе на индуцированные роды.

Снижение количества операций кесарева сечения, проведенных в экстренном порядке, с 49% до 30% считается хорошим показателем деятельности родовспомогательного учреждения, так как свидетельствует о стремлении врачей родоразрешать женщин через естественные родовые пути, строго соблюдая протоколы диагностики и лечения, физиологического ведения родов. Тем не менее, необходимо снижать количество операций кесарева сечения в экстренном порядке, связанных с угрожающим состоянием плода в родах.

## ВЫВОДЫ

Увеличение частоты проведения кесарева сечения с 12% до 15% (2016 и 2017 гг. соответственно) связано с увеличением проведенных в 70% случаев плановых операций, что, в свою очередь, объясняется свободным выбором пациентами лечебного учреждения для проведения такого рода операции. Основным показанием в 74,5% случаев к проведению операции кесарева сечения в плановом порядке стало наличие одностороннего рубца на матке.

Отказ женщин в 100% случаев от самостоятельных родов через естественные родовые пути при наличии одного рубца на матке свидетельствует о необходимости проведения разъяснительной работы врачами ПМСП о преимуществах самостоятельных родов, особенно у пациенток, имеющих самостоятельные роды в анамнезе.

Проведение кесарева сечения в экстренном порядке в 30% наблюдаемых случаев в связи с угрожающим состоянием плода требует глубокого анализа причин данного осложнения родов.

### ТҮЙІНДЕМЕ

ИСЕНОВА С.Ш.<sup>1</sup>, БОДЫКОВ Г.Ж.<sup>1</sup>, КАБЫЛ Б.К.<sup>1</sup>,  
ТИЛЕШОВА Н.У.<sup>1</sup>, КЫПШАКБАЕВА Ж.Н.<sup>1</sup>,  
АМИРАЛИЕВА Ж.Б.<sup>1</sup>, ТУРАР А.Р.<sup>1</sup>,  
САЙЛИБАЕВА Ш.М.<sup>1</sup>, САРСЕБАЕВА А.<sup>1</sup>,  
ЗКРИНА А.М.<sup>1</sup>, НАРИМАНОВА Ж.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық  
медицина университеті, Алматы қ.

## КЕСАРЬ ТІЛІГІ ОПЕРЦИЯЛАРЫ САНЫНЫҢ КӨБЕЮ СЕБЕПТЕРІ

Бұл мақалада жоспарлы және төтенше жағдайлардағы кесарь тілігі бөліммен жеткізілген 685 әйелдің босану тарихын ретроспективті талдау деректері келтірілген. Операцияның көрсеткіштері мен негізділігін анықтауға мүмкіндік беретін кесарь тілігі жұмысының өсу себептері зерделенді.

Қайта ретроспективті талдау нәтижесінде жоспарлы кесарь тілігі операциясының жиілігі 51%-дан 70%-ға дейін артты, ал төтенше жағдайдағы кесарь тілігін жеткізу 49%-дан 30%-ға дейін төмендетілді. Жоспар-

лы кесарь тілігі операцияларының көбеюі осы емдеу мекемесін таңдаған науқастар санының артуымен негізделген.

**Түйін сөздер:** жүктілік, кесарь тілігі, жатыр тыртығы, ұрықтың дистресс-синдромы.

### SUMMARY

ISENOVA S.SH.<sup>1</sup>, BODYKOV G.ZH.<sup>1</sup>, KABYL B.K.<sup>1</sup>,  
TILESHOVA N.U.<sup>1</sup>, KYP SHAKBAEVA ZH.N.<sup>1</sup>,  
AMIRALIEVA ZH.B.<sup>1</sup>, TURAR A.R.<sup>1</sup>,  
SAILYBAEVA SH.M.<sup>1</sup>, SARSEBAEVA A.<sup>1</sup>,  
ZKRINA A.M.<sup>1</sup>, NARIMANOVA ZH.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazakh national medical University named  
after S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

## THE CAUSES OF INCREASING THE QUANTITY OF CESAREAN SECTION

This article presents data of a retrospective analysis of the history of childbirth of 685 women, who were delivered by cesarean section in planned and emergency procedures. The reasons for the increase in the caesarean section operation were studied, which made it possible to determine the indications and validity of the operation.

As a result of the retrospective analysis, it was determined that the frequency of cesarean section operation is routinely increased from 51% to 70%, while emergency cesarean delivery is reduced from 49% to 30%. The increase in planned operations of caesarean section is justified with an increase in the number of patients who chose this medical institution.

**Keywords:** pregnant women, caesarian section, scar on an uterus, distress syndrome of the fetus.

### Литература:

1. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/RHR/15.02).
2. Исенова С.Ш., Датхаева З.А., Кожобекова Т.А. Операция кесарева сечения в экстренном порядке как метод снижения заболеваемости у женщин и новорожденных. – Вестник КазНМУ. – №3. – 2015. – С. 28.



### Уважаемые подписчики!

На журнал «Фармация Казахстана» можно подписаться в любом отделении АО «Казпочта». Сведения о журнале Вы сможете найти в каталоге газет и журналов за 2018 год АО «Казпочта» на странице 303 (индекс 75 888). Также оформить подписку на журнал можно в Национальном центре экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (г. Алматы, тел.: 8 (727) 273 03 73), в подписном агентстве «Евразия Пресс» и ТОО «Эврика пресс». Зарубежные читатели могут оформить подписку на электронную версию журнала в редакции. Бюджетные организации могут оформить подписку посредством портала госзакупок.

Цены на издание в Алматы и областных центрах на 2018 год одинаковы.

## ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ТИПАМИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

**Метаболический синдром (МС) сегодня – главная тема многих научных и клинических исследований. Одним из важных факторов, способствующих развитию МС, является избыточное потребление пищи, содержащей жиры, то есть неадекватное пищевое поведение, и низкая физическая активность [4-8].**



### АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются в центре внимания у врачей всего мира, так как являются наиболее частыми причинами заболеваемости и смертности. Такая ситуация объясняется изменением образа жизни, связанным с повышением калорийности пищевых продуктов, следовательно, с ожирением и гиперхолестеринемией. Данные факторы риска считаются модифицируемыми, требующими проведения полномасштабных исследований в этой сфере.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, корреляция, пищевое поведение, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение.

### ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром это симптомокомплекс, диагностируемый при обнаружении абдоминального ожирения (АО) в сочетании с двумя или более компонентами, а именно с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями углеводного обмена, гипертриглицеридемией, гипоальфахолестеринемией [1-3].

Пищевое поведение (ПП) – все компоненты поведения человека, которые присутствуют в нормальном процессе приема пищи. В последние годы исследователи в разных странах находят все новые подтвержде-

дения роли пищевого поведения в развитии ожирения [9-12]. Различают три вида пищевого поведения: ограничительное, эмоциональное и экстернальное. Ограничительное указывает на степень контроля над приемом пищи. Эмоциональное ПП: на фоне эмоционального дискомфорта увеличивается прием пищи. При экстернальном ПП прием пищи провоцируется преимущественно внешними раздражителями, это запахи пищи, реклама продуктов, вид людей, принимающих пищу и прочее. Определение типа ПП может способствовать выявлению ранних признаков ожирения.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования явилось изучение корреляционной связи между клинико-биохимическими показателями и типами пищевого поведения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор информации осуществлялся на основе карт обследования пациентов, включающих общую информацию, данные антропометрических и лабораторных исследований, необходимых для определения МС.

Общеклинические исследования включали в себя антропометрические исследования, измерение



АД, объективное обследование для верификации диагноза. Антропометрические исследования: измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) обследуемого.

Пищевое поведение оценивалось согласно голландской анкеты пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire) [13]. Она была предложена Т. Van Strein в 1986 году, адаптирована в 1996 году в России.

Биохимические исследования показателей липидного спектра крови состояли из определения общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Результаты оценивали в ммоль/л.

Определение ГКН производилось после 12-часового голодания забором капиллярной крови из пальца экспресс методом при помощи откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра Optium Xseed.

Полученные при исследовании данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пробной версии программы SPSS, версия 17,0 (SPSSInc, Chicago, IL, USA).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 приведена клиническая характеристика обследуемых. Для исследования были отобраны 100 человек из населения, прикрепленного к поликлинике Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави города Туркестан. Средний возраст исследуемых – 50,63±9,89.

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемых

Показатели	M±SD
Возраст	50,63±9,89
САД	124,09±21,109
ДАД	80,35±12,022
Пульс	74,36±7,884
ОТ	92,09±12,208
ОБ	105,69±11,915
ИМТ	29,138±5,272
Глюкоза	5,18±1,193
Холестерин	5,67±0,84
ХС ЛПВП	2,08±1,36
ХС ЛПНП	3,50±0,85
ТГ	1,84±0,72

Затем нами проводился корреляционный анализ между клиническими показателями и типами пищевого поведения (таблица 2).

В результате анализа обнаружена статистически значимая положительная корреляционная связь только между ограничительным пищевым поведением и клиническими показателями, такими как

ОТ ( $r=0,253$ ;  $p=0,011$ ), ОБ ( $r=0,265$ ;  $p=0,008$ ), ИМТ ( $r=0,291$ ;  $p=0,003$ ).

Таблица 2 – Корреляционный анализ между клиническими показателями и типами пищевого поведения

Показатели	Ограничительное ПП		Эмоциогенное ПП		Экстернальное ПП	
	r	P	r	P	r	P
САД	0,013	0,902	-0,008	0,936	-0,157	0,120
ДАД	0,007	0,946	-0,084	0,408	-0,110	0,279
Пульс	0,103	0,210	0,051	0,617	0,166	0,101
ОТ	0,253	0,011	0,056	0,579	-0,03	0,979
ОБ	0,265	0,008	0,118	0,245	-0,031	0,761
ИМТ	0,291	0,003	0,106	0,297	0,011	0,911

Следующим этапом стало проведение корреляционного анализа между лабораторными показателями и типами пищевого поведения (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляционный анализ между лабораторными показателями и типами пищевого поведения

Показатели	Ограничительное ПП		Эмоциогенное ПП		Экстернальное ПП	
	r	P	r	P	r	P
ОХС	0,168	0,097	0,087	0,392	0,008	0,938
ЛПНП	0,130	0,201	0,105	0,300	-0,017	0,864
ЛПВП	-0,044	0,663	0,008	0,935	-0,074	0,469
ТГ	0,200	0,047	0,013	0,902	0,130	0,198
Глюкоза	-0,138	0,172	-0,007	0,942	0,065	0,520

Как видно из таблицы 3, нами была обнаружена корреляционная связь только с ТГ ( $r=0,200$ ;  $p=0,047$ ).

### ВЫВОДЫ

Результаты наших исследований показали корреляционную связь между ограничительным пищевым поведением и такими клинико-лабораторными показателями, как ОТ ( $r=0,253$ ;  $p=0,011$ ), ОБ ( $r=0,265$ ;  $p=0,008$ ), ИМТ ( $r=0,291$ ;  $p=0,003$ ), ТГ ( $r=0,200$ ;  $p=0,047$ ).

Аналогичные результаты получены Chia J.L. (2004), когда выявилась корреляционная связь между ограничительным ПП и значениями ИМТ у обоих полов, тогда как эмоциональное ПП отрицательно связано с высоким ИМТ только у женщин [14]. Целью исследования Е.А. Андреевой (2013) стало изучение типов пищевого поведения студенток Ставропольского государственного медицинского университета, а также установление взаимосвязи между особенностями ПП и конституционально-антропометрическими параметрами. При этом показатели ИМТ у студенток с ограничительным типом поведения составили 21,5 кг/м<sup>2</sup>, в случаях эмоционального типа – 19,5 кг/м<sup>2</sup>. При экстернальном типе – 18,7 кг/м<sup>2</sup> и, наконец, у обследованных со смешанным типом поведения – 21,3 кг/м<sup>2</sup> [15]. Хотя в других работах (например, у Canterini С.С., 2017) среди 116 женщин с избыточной массой

тела ИМТ коррелировала с эмоциональным типом пищевого поведения.

#### ТҮЙІНДЕМЕ

КУЛАХМЕТОВА Ж.Б.<sup>1</sup>, СМАЙЛОВА А.А.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-  
Түрік университеті, Түркістан қ.

### КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ БИОХИМИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕР МЕН ТАМАҚТАНУ МІНЕЗ-ҚҰЛҚЫ АРАСЫНДАҒЫ КОРРЕЛЯЦИЯЛЫҚ БАЙЛАНЫСТЫ ЗЕРТТЕУ

Мақалада клиникалық және биохимиялық көрсеткіштер мен тамақтану мінез-құлқы арасындағы корреляциялық байланысты зерттелді. Зерттеу нәтижесі шектеулі тамақтану мінез құлқымен бел және жамбас өлшемі, дене салмағының индексі, триглицеридтер секілді клиника-лабораторлық көрсеткіштер арасында корреляциялық байланыс бар екендігін көрсетті.

**Түйін сөздер:** метаболикалық синдром, корреляция, тамақтану мінез құлқы, жүрек-тамыр аурулары, семіздік.

#### SUMMARY

KULAKHMETOVA J.B.<sup>1</sup>, SMAYLOVA A.A.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>International Kazakh-Turkish University  
by name Yassavi, Turkestan c.

### A STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN CLINICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS AND TYPES OF EATING BEHAVIOR

The correlation between clinical and biochemical parameters and nutritional behavior was investigated in the article. The study has shown that there is a correlation relationship between clinical and laboratory findings, such as limited nutrition behavior and waist and pelvic mass, body weight index, triglycerides.

**Keywords:** metabolic syndrome, correlation, eating habits, cardiovascular diseases, obesity.

#### Литература:

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. // DiabetMed.–2006. – №23. – P. 469-480.
2. Mottillo S., Filion K.B., Genest J., et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. – Jam. Coll. Cardiol. – 2010. – №56. – P. 1113-1132.
3. Pivonello R., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. – Endocrinol Metab Clin North Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 327-339.
4. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В., Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г., Трубицина И.Е. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. – Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007; 1:24-27.
5. Мищенко Т.В. Значение гормонов пищевого поведения и типов пищевого поведения в формировании метаболического синдрома. / Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные проблемы современной эндокринологии» в разделе «Ожирение», 2008 г.
6. Звенигородская Л.А., Мищенко Т.В., Ткаченко Е.В. Гормоны и типы пищевого поведения, эндоканнабиноидная система, пищевая аддикция в развитии метаболического синдрома. – Consilium Medicum. – 2009; 1: 73-82.
7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л.А. Гормоны пищевого поведения, пищевое поведение, роль эндоканнабиноидной системы, пищевая аддикция в патогенезе метаболического синдрома. / Монография «Метаболический синдром и органы пищеварения», 2009, с. 45-61.
8. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А. Роль гормонов и типов пищевого поведения в патогенезе развития и лечении абдоминального ожирения. – Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2011; 11: 37-43.
9. Stunkard A.J. et al. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. // Int. J. Obes. 2003. – Vol. 27. – P. 1-12.
10. Swanson S.A. et al. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. – Archives of General Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – №7. – P. 714-723.
11. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, превентивный, реабилитационный аспекты): автореф. дис.....д-ра мед. наук. – Томск, 2008.
12. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. / Villarejo C. [et al.] – Eat Disord Rev. – 2012. – 20(3). – P. 250-254.
13. Kantor B. The Obesity-Eating Disorder Paradox Harvard political review. / B. Kantor. – The Food Issue. – 2012. – №3. – P. 6-10.
14. Van Strien T., Frijters J.E.R., Van Staveren W.A., et al. The predictive validity of the Dutch Restrained Eating Scale. – International Journal of Eating Disorders. – 1986. – V. 5. – P. 747-755.
15. Chua J.L. et al. Negative mood-induced overeating in obese binge eaters: an experimental study. – Int. J. Obes. – 2004. – Vol. 28. – P. 606-610.
16. А.А. Андреева. Нарушения пищевого поведения у студенток Ставропольского государственного медицинского университета. – Вестник молодого учёного. – №1. – 2013. – С.12-16.

МРНТИ: 76.01.14

АХМЕТЧЕ А.А.<sup>1</sup>, МУХАМБЕТОВА Г.А.<sup>1</sup>, САКИПОВА З.Б.<sup>1</sup>,<sup>1</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ МИОРЕЛАКСАНТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕЕСТРЕ РК

**Многие острые и хронические заболевания опорно-двигательной системы сопровождаются появлением стойких спазмов скелетной мускулатуры, что усиливает имеющийся болевой синдром, зачастую способствуя закреплению патологических положений пораженных участков тела. Поэтому в схему лечения вводятся миорелаксанты.**

## АННОТАЦИЯ

Термин «Детский церебральный паралич» объединяет группу различных по клиническим проявлениям синдромов, которые возникают в результате недоразвития мозга и его повреждения на различных этапах онтогенеза и характеризуются неспособностью сохранять нормальную позу и выполнять произвольные движения [1]. Одна из характеристик ДЦП – скованность и спастичность мышц, что ведет к неуклюжей походке и неловким движениям, поэтому для коррекции синдрома спастичности применяются миорелаксанты.

В данной статье представлен сравнительный анализ номенклатуры миорелаксантов на фармацевтическом рынке РК. По зарегистрированным препаратам была составлена сравнительная оценка по странам производителей, лекарственным формам и по АТХ коду.

**Ключевые слова:** ДЦП, миорелаксанты, код АТХ, лекарственный рынок, сравнительный анализ, дженерики, производство.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время количество различных форм детского церебрального паралича продолжают стреми-

тельно расти. По статистике, в Казахстане на 100 000 человек в 2008 году приходилось 57,3, а в 2015 – 73,6 больных ДЦП [2]. Поэтому на реабилитационную терапию детского церебрального паралича расходуется значительная часть бюджета здравоохранения. В связи с этим миорелаксанты не только в Казахстане, но и во всем мире являются динамично развивающейся фармакологической группой лекарственных препаратов. Для достижения эффективности, доступности и безопасности фармакотерапии идет постоянный поиск рациональной терапии синдрома спастичности.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ номенклатуры миорелаксантов на фармацевтическом рынке РК.

## ЗАДАЧИ И ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить номенклатуру и ассортимент миорелаксантов на фармацевтическом рынке РК. Провести сравнительную характеристику этих ЛП по странам производителей, действующему веществу, лекарственной форме и АТХ коду.

Объектом исследования стал казахстанский фармацевтический рынок миорелаксантов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения, анализа, обработки первоначальных данных использовались такие маркетинговые инструменты, как статистический анализ и методы группировки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из всего ассортимента имеющихся в продаже миорелаксантов доля отечественных ЛП составляет 5,2%, что является стимулом для импортозамещения в данной группе препаратов.

Система классификации АТХ (анатомическая, терапевтическая, химическая классификация) используется для классификации активных ингредиентов лекарственных средств в соответствии с данной системой,

в которой учитываются их терапевтические, фармакологические и химические свойства. АТХ классификация контролируется центром Всемирной организации здравоохранения, первые работы по методологии были опубликованы в 1976 году (WHOCC) [3,4].

Согласно АТХ классификации, лекарственные средства делятся на различные группы в соответствии с системой, в которой они действуют, и/или их терапевтическим и химическим характеристикам. Каждый АТХ код нижнего – активное вещество или комбинация веществ, используемая в одном показании (или в использовании). Это означает, что лекарственное средство, в зависимости от его терапевтического назначения, может иметь несколько АТХ кодов. Например, ацетилсалициловая кислота (аспирин) используется:

- в ходе местного перорального лечения (АТХ код: А01АD05);
- в качестве ингибитора тромбоцитов (АТХ код: В01АC06);
- как обезболивающее и жаропонижающее ЛС (АТХ код: N02ВA01).

С другой стороны, лекарства разных производителей имеют один и тот же АТХ код, если в них содержится одно и то же активное вещество, а показания к применению одинаковы.

Препараты, влияющие на спастичность мышц, имеют АТХ код M03. В зависимости от активной субстанции АТХ код может изменяться, например: АТХ код M03В – миорелаксанты центрального действия, АТХ код M03ВA – эфиры карбаминовой кислоты, АТХ код M03ВВ – производные оксазола, тиазина и триазина, АТХ код M03ВC – эфиры, химически близкие к антигистаминным препаратам, АТХ M03ВX – прочие миорелаксанты центрального действия.

Код АТХ-03 «Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы» – раздел системы буквенно-цифровых кодов Анатомо-терапевтическо-химической классификации, разработанной ВОЗ для классификации лекарств и других медицинских продуктов, отражающий избранные для исследования лекарственные препараты сердечно-сосудистого профиля. В частности, лекарственные препараты из этих групп широко используются в современной клинической практике при лечении ДЦП. Ниже (в таблице 1) представлены миорелаксанты, зарегистрированные в РК.

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств РК, импорт лекарственных препаратов из Турции составляет 26,3%, Германии – 10,6%, Украины – 10,6%, Венгрии – 10,6%, США – 5,2%, Великобритании и Франции – 5,2%, Австрии – 5,2%, России – 5,2%, КНДР – 5,2%, Италии – 5,2%, Индии – 5,2%. Доля лекарств отечественного производства – 5,2% [5]. Оригинальные препараты составляют 47,3% от всего количества ЛС, а воспроизведенные – 52,7%.

Среди воспроизведенных препаратов отечественного производства на рынке представлен «Польсуксан» (АО «Химфарм»), являющийся аналогом «Ли-

стенон®» (Такеда Австрия ГмБХ) с активным веществом суксаметония хлоридом.

Таблица 1 – Количество миорелаксантов на фармацевтическом рынке РК по странам производителей

№	Страна производителя	Количество препаратов, ед.	Удельный вес, %
1	Турция	5	26.3
2	Германия	2	10.6
3	Украина	2	10.6
4	Венгрия	2	10.6
5	США	1	5.2
6	Великобритания/Франция	1	5.2
7	Австрия	1	5.2
8	Россия	1	5.2
9	КНДР	1	5.2
10	Италия	1	5.2
11	Индия	1	5.2
12	Казахстан	1	5.2
Всего:		19	100

Таблица 2 – Структура количества миорелаксантов по АТХ коду

№	АТХ код	Количество препаратов, ед.	Удельный вес, %
1	(M03ВX05)	5	26.3
2	(M03АX01)	3	15.7
3	(M03АC09)	1	5.2
4	(M03АВ)	1	5.2
5	(M03ВX08)	1	5.2
6	(M03ВX)	1	5.2
7	(M03АC06)	3	15.7
8	(M03АВ01)	2	5.2
9	(M03АC04)	1	5.2
10	(M03ВX02)	1	5.2
Всего:		19	100

Как показано в таблице 2, наиболее часто встречаемые АТХ коды: (M03ВX05), (M03АX01) и (M03АC06).

Наиболее часто используемое производителями активное вещество – тиоколхикозид.

Проведенный маркетинговый анализ показал, что в РК зарегистрировано 8 200 лекарственных средств, из них 0,23% – миорелаксанты. Проведенное маркетинговое исследование также позволило установить ассортимент лекарственных препаратов из фармакотерапевтических групп, используемых для лечения синдрома спастичности. Оригинальные препараты составляют 47,3%, а воспроизведенные – 52,7% от общего количества ЛС. По лекарственной форме на растворы приходится 47,3%, лиофилизаты для приготовления раствора для внутривенного введения – 21%, таблетки, покрытые оболочкой – 21%, капсулы – 5,2%, мази – 5,2%. Наибольшее количество ЛС завозится из Турции (26,3%), из Германии, Украины и



Венгрии – по 10,6%, США, Великобритании/Франции, Австрии, России – по 5,2%, Казахстана – 5,2%. Наиболее часто используемое производителями активное вещество – тиаколхикозид с АТХ кодом (M03BX05).

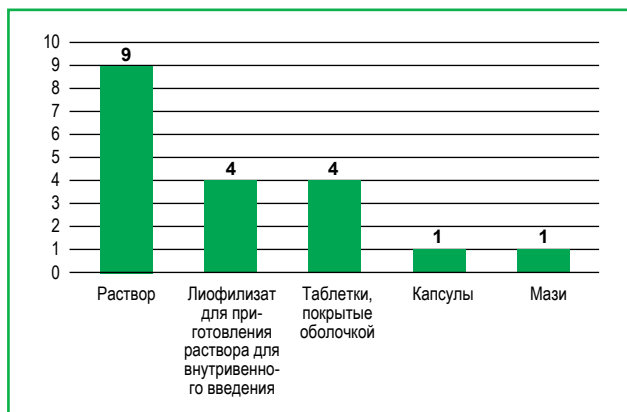


Рисунок 2 – Удельный вес миорелаксантов по лекарственной форме (%)

Таким образом, проведенное исследование позволило определить общую картину этого сегмента казахстанского фармацевтического рынка, а также выделить одну из актуальных фармакотерапевтических групп препаратов – миорелаксанты.

**ТҮЙІНДЕМЕ**

**АХМЕТЧЕ А.А.<sup>1</sup>, МУХАМБЕТОВА Г.А.<sup>1</sup>, САКИПОВА З.Б.<sup>1</sup>,**

*<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.*

**ҚР МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМІНДЕ ТІРКЕЛГЕН МИОРЕЛАКСАНТТАРЫНЫҢ НОМЕНКЛАТУРАСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ**

Балалардағы церебралды салдануы көптеген мәні бойынша әртүрлі клиникалық синдромдарды жинақтайды, туылғанға дейінгі, туу кезінде және ерте неонатальды кезеңде мидын зақымдалуынан пайда бо-

латын ауру. Балалардын жұлын салдануының бір белгісі: буындар мен бұлшық еттің бүгеліп, қозғалмай қалуы епсіз қимылдауға, ебедейсіз жүріс-тұрысқа әкеліп соқтырады. Бұл құбылыс спастикалық синдром деп аталады, және бұл құбылысты емдеу үшін миорелаксанттар қолданылады.

Бұл мақалада Қазақстанның фармацевтикалық нарығында бұлшық ет босаңсытқыштарының номенклатурасын салыстырмалы талдау ұсынылған. Тіркелген дәрілік препараттар үшін салыстырмалы бағалау өндіруші ел, дәрілік формалар және АТХ коды.

**Түйін сөздер:** миорелаксанттар, АТХ коды, нарық, салыстырмалы талдау, дженериктер, өндіруші, БЖС.

**SUMMARY**

**AKHMETCHE A.A.<sup>1</sup>, MYKHAMBETOVA G.A.<sup>1</sup>, SAKIPOVA Z.B.<sup>1</sup>,**

*<sup>1</sup>Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarova, Almaty c.*

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE NOMENCLATURE OF MUSCLE RELAXANTS REGISTERED IN THE STATE REGISTER OF MEDICINES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

“Children’s cerebral palsy” unites a group of different syndromes in clinical manifestations that arise as a result of brain underdevelopment and its damage at different stages of ontogeny and are characterized by the inability to maintain a normal posture and perform arbitrary movements [1]. One of the characteristics of cerebral palsy is stiffness and spasticity of the muscles, which leads to awkward gait and awkward movements, so muscle relaxants are used to correct the spasticity syndrome.

This article presents a comparative analysis of the nomenclature of muscle relaxants in the pharmaceutical market of Kazakhstan. For registered drugs, a comparative assessment was made by country of producers, dosage forms and ATC code.

**Keywords:** miorelaxants, market, comparative assessment, producer, ATC code, generics, children’s cerebral palsy.

**Литература:**

- Петрухин А.С. Неврология детского возраста, М., 2004 г.
- Статистический сборник РК за 2008-2016 гг.
- Всемирная организация здравоохранения. [Электронный ресурс]: www.whooc.no.
- Центр ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств в Осло, Норвегия. [Электронный ресурс]: www.whooc.no.
- Государственный реестр лекарственных средств РК. [Электронный ресурс]: www.darf.kz.

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ**

**Поправка Кефёвр-Харриса**

В 1962 году Конгресс США принял поправки Кефёвр-Харриса. Отныне для регистрации лекарственных средств в Америке недостаточно доказательств безопасности. Необходимо предъявить доказательства эффективности нового лекарства.

[clinical-trials.ru](http://clinical-trials.ru)

АЙДАРБЕКОВА Д.Н.<sup>1</sup>, ШАЛХАРОВА Ж.Н.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Международный Казахско-Турецкий университет имени Х.А. Ясави, г. Туркестан

## ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ КОМПЛАЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Комплексное клиничко-психологическое обследование пациентов с различными клиническими вариантами течения метаболического синдрома дает возможность подбора адекватной медикаментозной терапии с учетом их индивидуально-личностных особенностей, что повышает комплаентность и эффективность лечения.**



### АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные по зависимости клиничко-метаболических показателей, отражающих компоненты метаболического синдрома, от уровней социальной, эмоциональной, поведенческой и общей комплаентности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, социальная комплаентность, эмоциональная комплаентность, поведенческая комплаентность, общая комплаентность.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически связанных между собой метаболических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность МС в разных странах разная и зависит от этнических особенностей, социально-демографических факторов, особенностей питания и уровня физической активности. Сравнение распространенности МС в разных странах вызывает затруднения в связи применением различных критериев определения МС [1-6]. По данным Ervin R.B., распространенность МС по критериям NCEP/ATPIII в США среди лиц старше 20 лет составляет 35,1%, и 32,6%

среди мужчин и женщин соответственно [7]. По результатам исследования DECODE, изучавшего эпидемиологию МС в разных регионах Европы, распространенность МС по критериям IDF составила 35,9% у мужчин и 34,1% у женщин, коэффициент риска развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составил 1,51% у мужчин и 1,53% у женщин. [8]

Проблема МС актуальна и в Казахстане, распространенность по критериям IDF (2005), согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Туркестанском регионе Южно-Казахстанской области, составляет 38,5% среди казахов и 42,1% среди узбеков [9]. Значимость проблемы данного симптомокомплекса подчеркивается в проекте консенсуса по диагностике и ведению МС в Республике Казахстан [10]. Наряду с этим распространенность ССЗ в Казахстане также остается на высоком уровне. Выявлено, что 12% экономически активного населения страны страдает ССЗ, при этом официальные статистические данные считаются заниженными. [11]

Одной из важнейших проблем на пути к улучшению результатов ведения больных с МС является их недостаточная приверженность лечению или низкая комплаентность. Обширность клинических проявлений МС приводит к одновременному приему

пациентами нескольких лекарственных препаратов, что сказывается на приверженности к лечению и в дальнейшем может привести к отсутствию должного контроля над уровнем артериального давления (АД), показателями липидного и углеводного обмена, а также избыточного веса.

### ЦЕЛЬ

Изучение особенностей клинико-метаболических показателей в зависимости от уровней комплаентности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 100 человек из прикрепленного к поликлинике Международного Казахско-Турецкого университета имени Х.А. Ясави населения города Туркестан Южно-Казахстанской области.

Сбор информации осуществлялся при помощи карт обследования пациентов, включающих общую информацию, данные антропометрических и лабораторных исследований, необходимых для определения МС. Общеклинические исследования включали антропометрические исследования, измерение АД, частоты сердечного сокращения (ЧСС), объективное обследование для верификации диагноза. Антропометрические исследования включали измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) обследуемого.

Биохимические исследования показателей липидного спектра крови включали определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Результаты оценивали в ммоль/л. Исследования проводили на лабораторном анализаторе Cobas Integra-400 (Roche, Германия).

Определение глюкозы крови натощак (ГКН) производилось после 12-часового голодания забором капиллярной крови из пальца экспресс методом при помощи откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра Optium Xceed.

Метаболический синдром диагностировался по критериям IDF (2005) на основании вышеперечисленных показателей. Определение уровня комплаентности проводилось по методу Р.В. Кадырова (2014). Сравнение средних значений клинико-метаболических показателей метаболического синдрома между группами лиц с низким, средним и высоким уровнями по каждой комплаентности проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Критический уровень значимости (р) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05. Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 20 (SPSSInc, Chicago, IL).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе средних значений клинико-метаболических показателей в зависимости от уровня социальной комплаентности было выявлено,

что у лиц с низким уровнем социальной комплаентности отмечается статистически значимо более высокий уровень массы тела, систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), ОТ и ОБ. Так, масса тела у лиц со средним уровнем социальной комплаентности на 18,77% выше, а с низким уровнем на 20,57% выше по сравнению с группой лиц с высоким уровнем социальной комплаентности. Показатель САД у лиц с низкой социальной комплаентностью выше на 7% и 15,65% по сравнению с группами лиц со средней и высокой комплаентностью соответственно. Данная тенденция наблюдалась и в отношении показателей ДАД, которые были на 7,41% выше в группе лиц со средней и на 17,56% выше в группе лиц с низкой социальной комплаентностью по сравнению с лицами с высокой социальной комплаентностью.

ОТ и ОБ у лиц с низкой социальной комплаентностью были выше в среднем на 12% по сравнению с остальными двумя группами, куда входили лица со средней и низкой социальной комплаентностью.

Показатели ЛПВП у лиц с низкой социальной комплаентностью были ниже на 15,6% и 12% по сравнению с лицами со средней и высокой социальной комплаентностью.

По остальным показателям, таким как ЧСС, ГКН, ОХС, ТГ, ЛПНП, хотя и прослеживалась тенденция к ухудшению, однако в группе со средней и низкой социальной комплаентностью статистически значимых различий не наблюдалось (таблица 1).

Таблица 1 – Средние значения клинико-метаболических показателей в зависимости от уровней социальной комплаентности

Показатели	Уровень социальной комплаентности			P
	Низкий, % (n=24)	Средний, % (n=53)	Высокий, % (n=23)	
Масса тела	86,37±12,90	72,96±14,85	71,63±10,90	P<0,001
САД	132,71±17,63	124,15±20,73	115,43±20,94	0,016
ДАД	87,08±11,32	81,04±11,78	73,91±10,33	0,001
ЧСС	76,04±7,15	75,53±8,75	71,87±6,44	0,128
Глюкоза натощак	5,68±2,45	5,22±1,36	5,02±0,53	0,332
Холестерин	5,80±0,70	5,64±0,86	5,48±0,88	0,416
Триглицериды	1,96±0,69	1,69±0,61	2,02±0,95	0,112
ЛПНП	3,64±0,70	3,56±0,92	3,23±0,87	0,216
ЛПВП	1,21±0,22	1,43±0,35	1,37±0,36	0,028
Окружность талии	101,87±11,65	91,04±13,45	91,30±9,76	0,001
Объем бедер	115,58±11,47	102,98±10,67	103,78±8,06	P<0,001

При сравнительном анализе средних значений клинико-метаболических показателей в зависимости от уровня эмоциональной комплаентности выявлено, что у лиц с низким уровнем эмоциональной комплаентности отмечается статистически значимый, более

высокий уровень массы тела, САД, ДАД, ОТ и ОБ. Так, масса тела у лиц со средним уровнем эмоциональной комплаентности на 18,16% выше, а с низким – на 20,20% выше по сравнению с группой лиц с высоким уровнем эмоциональной комплаентности. Показатель САД у лиц с низкой эмоциональной комплаентностью выше на 6,20% и 12,79% по сравнению с группами лиц со средней и высокой эмоциональной комплаентностью соответственно. Данная тенденция наблюдалась и в отношении показателей ДАД, которые были на 6,93% выше в группе лиц со средней и на 13,27% – в группе лиц с низкой эмоциональной комплаентностью по сравнению с лицами с высокой эмоциональной комплаентностью.

ОТ у лиц с низким уровнем эмоциональной комплаентности был больше на 16,27% и 15,29% у лиц со средним и высоким уровнем эмоциональной комплаентности соответственно. ОБ были больше на 8,11% и 6,86% в группе лиц со средней и низкой эмоциональной комплаентностью по сравнению с высокой эмоциональной комплаентностью.

По остальным показателям, таким как ЧСС, ГКН, ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ХСЛПВП, хотя и наблюдалась тенденция к ухудшению, но между группами статистически значимых различий не наблюдалось (таблица 2).

**Таблица 2** – Средние значения клинко-метаболических показателей в зависимости от уровней эмоциональной комплаентности

Показатели	Уровень эмоциональной комплаентности			P
	Низкий, % (n=20)	Средний, % (n=44)	Высокий, % (n=36)	
Масса тела	87,10±14,59	73,63±15,07	72,38±11,25	P<0,001
САД	133,25±15,07	125,23±21,73	117,92±20,65	0,026
ДАД	87,00±7,50	81,36±13,61	76,81±10,90	0,009
ЧСС	76,20±7,79	76,14±7,78	72,41±8,03	0,079
Глюкоза натощак	5,25±0,48	5,57±2,30	4,96±0,50	0,234
Холестерин	5,87±0,95	5,61±0,76	5,56±0,83	0,402
Триглицериды	2,04±0,67	1,64±0,59	1,94±0,86	0,062
ЛПНП	3,69±0,92	3,57±0,89	3,32±0,79	0,246
ЛПВП	1,26±0,27	1,39±0,33	1,39±0,37	0,333
Окружность талии	105,20±11,36	90,48±12,53	91,25±10,98	P<0,001
Объем бедер	112,40±9,73	105,18±12,90	103,97±9,60	0,022

При сравнительном анализе средних значений клинко-метаболических показателей в зависимости от уровня поведенческой комплаентности выявлено, что у лиц с низким уровнем поведенческой комплаентности отмечается статистически значимый и более высокий уровень массы тела, САД, ДАД, ЧСС. Так, масса тела у лиц со средним уровнем поведенческой комплаентности на 13,66% выше, а с низким уровнем – на 18,76% по сравнению с группой лиц с высоким уровнем поведенческой комплаентности.

Показатель САД у лиц с низкой поведенческой комплаентностью выше на 4,18% и 17,29% по сравнению с группами лиц со средней и высокой поведенческой комплаентностью соответственно. Данная тенденция наблюдалась и в отношении показателей ДАД, которые были на 6,27% выше в группе лиц со средней и на 8,22% – с низкой поведенческой комплаентностью по сравнению с лицами с высокой поведенческой комплаентностью. ЧСС у лиц с низким уровнем поведенческой комплаентности был больше на 3,68% и 9,79% у лиц со средним и высоким уровнем поведенческой комплаентности соответственно.

По остальным показателям между группами статистически значимых различий не наблюдалось (таблица 3).

**Таблица 3** – Средние значения клинко-метаболических показателей в зависимости от уровней поведенческой комплаентности

Показатели	Уровень поведенческой комплаентности			P
	Низкий, % (n=10)	Средний, % (n=62)	Высокий, % (n=28)	
Масса тела	86,10±16,66	75,75±14,95	72,50±12,05	0,041
САД	133,00±18,74	127,66±20,94	113,39±17,16	0,003
ДАД	87,50±13,18	82,34±11,76	80,85±12,12	0,006
ЧСС	78,50±5,93	75,71±8,33	71,50±6,91	0,020
Глюкоза натощак	6,22±3,80	5,26±1,27	5,00±0,54	0,110
Холестерин	5,53±0,77	5,67±0,84	5,62±0,84	0,885
Триглицериды	1,88±0,77	1,78±0,67	1,90±0,85	0,727
ЛПНП	3,61±0,80	3,54±0,90	3,38±0,82	0,665
ЛПВП	1,30±0,37	1,35±0,32	1,41±0,36	0,588
Окружность талии	102,40±14,68	93,24±12,93	91,61±11,72	0,070
Объем бедер	113,50±13,60	105,82±11,69	104,39±9,69	0,092

При сравнительном анализе средних значений клинко-метаболических показателей в зависимости от уровня общей комплаентности выявлено, что у лиц с низким уровнем общей комплаентности отмечается статистически значимый более высокий уровень массы тела, САД, ДАД, ЧСС, ОБ. Так, масса тела у лиц со средним уровнем общей комплаентности на 9,07% выше, а с низким уровнем – на 20,61% по сравнению с группой лиц с высоким уровнем общей комплаентности.

Показатель САД у лиц с низкой общей комплаентностью выше на 9,28% по сравнению с лицами с высокой общей комплаентностью, у лиц со средней общей комплаентностью САД выше на 11,74% по сравнению с группами лиц с высокой общей комплаентностью. Данная тенденция наблюдалась и в отношении показателей ДАД, которые были на 1,26% выше в группе лиц со средней и на 11,52% в группе лиц с низкой общей комплаентностью по сравнению с лицами с высокой общей комплаентностью. Показатель ОБ был больше на 4,89% и 9,63% у лиц с низкой об-



щей комплаентностью по сравнению со средней и высокой общей комплаентностью. По остальным показателям между группами статистически значимых различий не наблюдалось (таблица 4).

Таблица 4 – Средние значения клинико-метаболических показателей в зависимости от уровней общей комплаентности

Показатели	Уровень общей комплаентности			P
	Низкий, % (n=7)	Средний, % (n=52)	Высокий, % (n=41)	
Масса тела	85,57±19,53	78,45±14,73	70,95±12,32	0,009
САД	127,14±7,56	130,00±21,37	116,34±19,14	0,005
ДАД	85,00±5,00	83,94±12,65	76,22±10,88	0,005
ЧСС	81,14±6,52	76,00±7,72	72,22±7,76	0,006
Глюкоза натощак	5,06±0,52	5,55±2,11	4,98±0,52	0,210
Холестерин	5,25±0,70	5,76±0,83	5,57±0,84	0,228
Триглицериды	1,97±0,48	1,80±0,67	1,83±0,83	0,851
ЛПНП	3,23±0,77	3,66±0,90	3,35±0,81	0,152
ЛПВП	1,37±0,30	1,32±0,33	1,41±0,35	0,451
Окружность талии	102,00±13,50	94,92±13,37	90,73±11,84	0,064
Объем бедер	113,00±10,97	107,73±12,45	103,07±9,62	0,040

### ВЫВОДЫ

1. При оценке социальной комплаентности выявлено, что у лиц с низким уровнем комплаентности отмечаются статистически значимые более высокие уровни массы тела, систолического и диастолического артериального давления, окружности талии и бедер при низких значениях холестерина липопротеидов высокой плотности.

2. При анализе средних значений клинико-метаболических показателей в зависимости от уровня эмоциональной комплаентности выявлено, что у лиц с низким уровнем комплаентности отмечаются статистически значимые, более высокие уровни массы тела, систолического и диастолического артериального давления, окружности талии и бедер.

3. При сравнительном анализе средних значений клинико-метаболических показателей в зависимости от уровня поведенческой комплаентности выявлено, что у лиц с низким уровнем комплаентности отмечаются статистически значимые более высокие уровни массы тела, систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечного сокращения.

### SUMMARY

AIDARBEKOVA D.N.<sup>1</sup>, SHALKHAROVA ZH.N.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>International Kazakh-Turkish university by  
named Kh.A. Yasawi, Turkestan c.

## A STUDY OF CLINICAL AND METABOLIC INDICATORS DEPENDING ON LEVELS OF COMPLIANCE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

It was presented data about the dependence of clinical and metabolic indicators reflecting components of the metabolic syndrome on the levels of social, emotional, behavioral and general compliance.

**Keywords:** metabolic syndrome, social compliance, emotional compliance, behavioral compliance, general compliance.

### Литература:

- Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. – J Am CollCardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 1113-1132.
- Mozumdar A., Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006//Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 216-219.
- Lim S., Shin H., Song J.H, Kwak S.H, Kang S.M, Won Yoon J., et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007. // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 1323-1328.
- Liu M., Wang J., Jiang B., Sun D., Wu L., Yang S., et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in a Chinese elderly population: 2001-2010. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3688874/> – e66233.3.
- Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E., et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. – J Am CollCardiol. – 2007. – Vol. 49. – №4. – P. 403-414.
- Lakka M.H., Laaksonen D.E., Lakka T.A., et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. – JAMA. – 2002. – Vol. 288. – №21. – P. 2709-2716.
- Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. –2009. – №13. – P. 1-7.
- Qiao Q. The DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the Natl. Health Stat. Report. – Metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. – Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 2837-2846.
- Шалхарова Ж.С. Метаболический синдром: эпидемиология, диагностика, клиника и лечение – Алматы: ТОО «Алла прима», 2006, 274 с.
- Абылайұлы Ж., Джусипов А.К., Беркинбаев С.Ф., Шалхарова Ж.С., Ошакбаев К.П., Бекжигитов С.Б., Абсеитова С.Р., Молдабек Г.К., Маймаков А.А., Ахмеджанов Н.А., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т., Ахментаева Д.А. Проект консенсуса по диагностике и ведению метаболического синдрома в Республике Казахстан. Разработан по результатам резолюции Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром. Реалии и перспективы в кардиологии и эндокринологии» (14 марта 2008 г.). – Журнал НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК. – 2008. – №4. – С. 27-32.
- Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области. // Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан, 2007, С. 21-23.

# ДВЕНАДЦАТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

## У ЖИТЕЛЕЙ ТУРКЕСТАНСКОГО РЕГИОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЧЕТАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ В1 И В3 АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

**Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа играет генетическая предрасположенность [1]. Во многих зарубежных исследованиях изучены гены, ответственные за развитие ССЗ и СД 2 типа [2-4]. Исследования в этом направлении проводятся и в Казахстане [5-8].**

### АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается роль полиморфизмов генов бета 1 и бета 3 адренорецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, а так же 12-летняя динамика метаболических факторов риска у обследованных в зависимости от сочетания полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов.

**Ключевые слова:** полиморфизмы генов, бета 1 и бета 3 адренорецепторы.

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день определены сочетания полиморфизмов генов, непосредственным образом влияющих на развитие ССЗ и СД 2 типа. В Чили ученые, изучая сочетания полиморфизмов генов бета 1 и бета 2 адренорецепторов с внезапной смертью, установили, что у лиц с сочетанием полиморфизмов гена бета 1 адренорецепторов Arg389Gly и полиморфизмов гена бета 2 адренорецептора Gln27Glu риск внезапной смерти высок [9]. Результаты исследования показали, что полиморфизмы генов бета 1 адренорецеп-

торов (Ser49Gly, Arg389Gly) и бета 2 адренорецепторов (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile) не играют существенной роли в развитии идиопатической дилатационной кардиомиопатии [10]. Результаты мексиканских ученых доказывают, что сочетания полиморфизмов генов бета 1 и бета 3 адренорецепторов Arg389Gly и Trp64Arg ассоциированы с развитием метаболических изменений у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. [11]

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить 12-летнюю динамику клинико-метаболических показателей у лиц с сочетанием полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование, являющееся частью проекта по изучению метаболического синдрома, проведенного в 2003 году Ж.С. Шалхаровой, Г.О. Нускабаевой и С.С. Аскаровой [7,8,13]. На момент начала исследования в изучаемой группе было 130 человек, из которых за 12-летний период наблюдения 21 скончались. Средний возраст исследуемых лиц составил  $57,42 \pm 13,34$  года. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Пациентов разделили на 5 групп в зависимости от сочетания полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов:

1. Arg/Arg+Trg/Trg – 66 человек (50,8%).
2. Arg/Arg+Trg/Arg – 21 человек (16,1%).
3. Arg/Gly+Trg/Trg – 30 человек (23,1%).
4. Arg/Gly +Trg/Arg – 10 человек (7,7%).
5. Arg/Arg+ Arg/Arg – 3 человек (2,3%).

Клинико-антропометрические исследования включали определение массы тела, роста, объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ).

Исследование биохимических показателей крови – определение содержания в сыворотке крови глюкозы (норма – 3,89-5,6 ммоль/л), общего холестерина

(ОХ, при норме 3,3-5,0 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, при норме от 1,0 для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин) и триглицеридов (ТГ при норме до 1,70 ммоль/л). Исследование указанных показателей проводилось на биохимическом анализаторе CobasIntegra-400 (Roche, Германия). Результаты оценивали в ммоль/л. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по Friedewald W.T. [12]:  $ХС\ ЛПНП = ХС - ХС\ ЛПВП - ТГ/2$ .

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов проводилось 12 лет назад в НИИ молекулярной биологии и генетики растений Республики Узбекистан в лаборатории генома человека под руководством доктора медицинских наук, профессора Р.С. Мухамедова [13].

Статистическая обработка проводилась с использованием современных пакетов статистического анализа MSEXCEL на ЭВМ ПК. Расчеты данных, полученных при исследовании, вычисляли при помощи статистических программ BIOSTAT. В работе были применены критерии Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования на момент наблюдения количество людей изучаемой группы составляло 130, из которых за 12-летний период наблюдения 21 человек умер (таблица 1). В группе с сочетанием полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Arg+Trg/Trg умерло 14 (21,2%), Arg/Arg+Trg/Arg – 1 (4,8%), Arg/Gly+Trg/Trg – 4 (13,3%), Arg/Gly+Trg/Arg – 2 (20%) человека.

Таблица 1 – Распределение умерших лиц в зависимости от сочетания полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов

Сочетание полиморфизмов генов	Arg/Arg+Trg/Trg		Arg/Arg+Trg/Arg		Arg/Gly+Trg/Trg		Arg/Gly+Trg/Arg	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Общее количество	66	100	24	100	30	100	10	100
Умершие	14	21,2	1	4,1	4	13,3	2	20,0

Таблица 2 – 12-летняя динамика метаболических факторов риска у обследованных при сочетании полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Arg+Trg/Trg

Показатели	Arg/Arg+Trg/Trg		p
	2003	2015	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,29±5,68	29,3±5,65	0,002
ОТ, см	87,84±13,64	95,22±14,33	0,001
ОХС, ммоль/л	5,19±0,96	5,33±1,07	0,296
ХСЛПВП, ммоль/л	1,2±0,31	1,33±0,35	0,032
ТГ, ммоль/л	1,46±0,43	1,73±0,96	0,043
ХСЛПНП, ммоль/л	3,34±0,97	3,25±0,77	0,586
ГКН, ммоль/л	5,61±2,07	6,43±3,01	0,000
САД, мм.рт.ст	132,5±25,52	133,5±23,86	0,838
ДАД, мм.рт.ст	84,5±12,13	84,2±11,57	1,000

При обследовании лиц, оставшихся в живых, мы уделили внимание изучению антропометрических и биохимических показателей, которые выявили существенные различия в зависимости от полиморфизма генов бета-адренорецепторов.

У обследованных проведено изучение средних показателей клинико-метаболических параметров в сравнении с 2003 годом в зависимости от сочетания полиморфизма генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов. Рассматривая по отдельности каждое сочетание полиморфизма генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов, выявлено, что у лиц с сочетанием полиморфизмов генов Arg/Arg+Trg/Trg через 12 лет отмечается статистически значимое повышение ИМТ, ОТ, ТГ и глюкозы (таблица 2). У лиц с сочетанием полиморфизмов генов Arg/Arg+Trg/Arg (таблица 3), Arg/Gly+Trg/Trg (таблица 4) изменения клинико-метаболических факторов статистически незначительны. У лиц с сочетанием полиморфизмов генов Arg/Gly+Trg/Arg (таблица 5) так же, как и в группе Arg/Arg+Trg/Trg (таблица 2), отмечаются статистически значимые изменения ИМТ и ОТ.

Таблица 3 – 12-летняя динамика метаболических факторов риска у обследованных при сочетании полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Arg+Trg/Arg

Показатели	Arg/ Arg+Trg/Arg		p
	2003	2015	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,31±5,00	29,2±6,07	0,282
ОТ, см	89,77±14,74	95,11±9,51	0,176
ОХС, ммоль/л	5,14±0,8	5,69±1,1	0,074
ХСЛПВП, ммоль/л	1,18±0,22	1,29±0,38	0,261
ТГ, ммоль/л	1,55±0,52	1,5±0,52	0,760
ХСЛПНП, ммоль/л	3,26±0,78	3,62±1,27	0,276
ГКН, ммоль/л	5,78±1,85	5,77±1,22	0,984
САД, мм.рт.ст	124,7±23,54	128,61±24,6	0,586
ДАД, мм.рт.ст	81,66±12,83	83,88±9,78	0,551

Таблица 4 – 12-летняя динамика метаболических факторов риска у обследованных при сочетании полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Gly+Trg/Trg

Показатели	Arg/Gly+Trg/Trg		p
	2003	2015	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,73±7,13	29,51±6,032	0,260
ОТ, см	95,21±18,77	98,04±13,28	0,506
ОХС, ммоль/л	5,17±1,1	5,35±0,88	0,361
ХСЛПВП, ммоль/л	1,2±0,32	1,29±0,41	0,304
ТГ, ммоль/л	1,59±0,41	1,65±0,6	0,660
ХСЛПНП, ммоль/л	3,25±1,31	3,22±0,79	0,919
ИА	3,59±1,55	3,5±1,43	0,823
ГКН, ммоль/л	7,16±5,14	7,03±3,25	0,917
САД, мм.рт.ст	136,08±20,39	136,30±27,22	0,947
ДАД, мм.рт.ст	87,82±12,77	86,08±13,39	0,406

У лиц с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 2 типа при сочетаниях полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Arg+Trg/Trg и Arg/Gly+Trg/Arg отмечается повышения ИМТ и ОТ (таблица 6).

Таблица 5 – 12-летняя динамика метаболических факторов риска у обследованных при сочетании полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Gly+Trg/Arg

Показатели	Arg/Gly+Trg/Arg		p
	2003	2015	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,12±4,28	29,41±2,14	0,05
ОТ, см	91,12±8,67	97,62±8,76	0,007
ОХС, ммоль/л	5,35±0,73	5,03±0,9	0,416
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1±0,21	1,03±0,24	0,519
ТГ, ммоль/л	1,62±0,63	2,07±0,99	0,257
ХСЛПНП, ммоль/л	3,51±0,75	2,86±0,64	0,069
ИА	4,1±1,48	4,12±1,75	0,979
ГКН, ммоль/л	5,6±2,87	6,25±1,77	0,584
САД, мм.рт.ст	121,25±13,56	123,75±7,3	0,701
ДАД, мм.рт.ст	77,5±7,07	78,75±12,46	0,791

### ВЫВОДЫ

По результатам нашего исследования можно условно разделить сочетания полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов на благоприятные (Arg/Arg+Trg/Arg) и неблагоприятные (Arg/Arg+Trg/Trg, Arg/Gly+Trg/Trg, Arg/Gly+Trg/Arg). Меньше всего умерших оказалось среди лиц с сочетанием полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов Arg/Arg+Trg/Arg, а больше всего – с сочетанием Arg/Arg+Trg/Trg.

У исследуемой популяции с благоприятными сочетаниями полиморфизмов генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адре-

норецепторов (Arg/Arg+Trg/Trg, Arg/Gly+Trg/Arg) за 12-летний период также отмечаются неблагоприятные изменения таких предикторов повышения ССЗ и СД 2 типа, как ожирение, гипергликемия, триглицеридемия.

У лиц с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 2 типа выявлено увеличение ОТ и ИМТ и при сочетаниях полиморфизмов генов Arg/Arg+Trg/Trg и Arg/Gly+Trg/Arg.

### SUMMARY

<sup>1</sup>SHARABITDINOVA G.G., <sup>1</sup>ASKAROVA S.S.,  
<sup>1</sup>SHALKHAROVA ZH.N.,  
<sup>1</sup>International Kazak-Turkish University by  
named Kh.A. Yassavi, Turkistan c.

## 12-YEARS DYNAMICS OF METABOLIC RISK FACTORS OF THE POPULATION OF THE TURKESTAN REGION DEPENDING ON THE COMBINATION OF POLYMORPHISMS OF THE GENES B1 AND B3 ADRENORECEPTORS

The article considers role of polymorphisms of beta 1 and beta 3 adrenergic receptor genes in the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, as well as the 12-year dynamics of metabolic risk factors in the examined patients, depending on the combination of the  $\beta 1$  and  $\beta 3$  adrenoreceptor gene polymorphisms. The study is part of a major project to study the metabolic syndrome conducted in 2003 by J.S. Shalkharova, G.O. Nuskabaeva and S.S. Askarova.

**Keywords:** gene polymorphisms, beta 1 and beta 3 adrenergic receptor.

Таблица 6 – Средние значения окружности талии и индекса массы тела у исследуемых лиц с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от сочетания генов  $\beta 1$  и  $\beta 3$  адренорецепторов

Сочетания генов $\beta 1$ и $\beta 3$ адренорецепторов	Arg/Arg+Trg/Trg		Arg/Arg+Trg/Arg		Arg/Gly+Trg/Trg		Arg/Gly+Trg/Arg	
	2003	2015	2003	2015	2003	2015	2003	2015
ОТ	91,8±5,3	112,0±9,2	99,7±6,4	101,5±12,2	101,2±16,1	102,8±15,9	95,4±5,9	103,2±5,06
	p=0,014		p=0,634		p=0,410		p=0,0015	
ИМТ	27,9±7,1	35,6±3,1	29,9±1,0	30,9±2,7	30,4±5,7	30,9±7,6	28,9±3,6	32,1±6,3
	p=0,014		p=0,475		p=0,935		p=0,353	

### Литература:

- Arner P. Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue! // Int J ObesRelatMetabDisord. 2000 Nov; 24 Suppl 4:S57-62.
- Pulkkinen A., Kareinen A., Saarinen L., Heikkinen S., Lehto S., Laakso M. The codon 64 polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is not associated with coronary heart disease or insulin resistance in nondiabetic subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. // Metabolism. 1999 Jul; 48(7):853-6.
- Baba T., Nakajima S., Yajima Y. Beta 3-adrenergic receptor gene polymorphism is not associated with hypertension in NIDDM patients without nephropathy. // HormMetab Res. 1998 Oct; 30(10):629-32.
- Wang L., Lu L., Zhang F., Chen Q., Shen W. Polymorphisms of beta-adrenoceptor and natriuretic peptide receptor genes influence the susceptibility to and the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese cohort. // J Card Fail. 2010 Jan; 16(1):36-44. doi:10.1016/j.cardfail.2009.08.003. Epub 2009 Sep 25.



5. Berkinbayev S., Rysuly M., Mussayev A., Blum K., Baitasova N., Mussagaliyeva A., Dzhunusbekova G., Makhatov B., Musayev A., Yeshmanova A., Lesbekova R., Marchuk Y., Azhibekova R., Oscar-Berman M., Kulmaganbetov M. Apolipoprotein Gene Polymorphisms (APOB, APOC111, APOE) in the Development of Coronary Heart Disease in Ethnic Groups of Kazakhstan. // J Genet Syndr Gene Ther. 2014 Jan 24;5(2):216.

6. Аскарова С.С. Влияние Trp64Arg полиморфизма гена бета 3-адренорецептора на риск развития сахарного диабета 2 типа у больных абдоминальным ожирением казахской национальности. // Сб. мат. II Съезда терапевтов Республики Казахстан. – Терапевтический вестник. – 2009. – №3. – Т.23. – С. 284.

7. Нускабаева Г.О. Диссертация «Предикторы ремоделирования миокарда ЛЖ у женщин казашек при АГ с АО».

8. Шалхаров С.Ш., Шалхарова Ж.С., Аскарова С.С. Мухамедов Р.С., Жмырко Е. Влияние Trp64Arg полиморфизма гена бета 3-адренорецептора на риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с абдоминальным ожирением. // Терапевтический вестник. – 2009. – №2. – Т. 22. – С. 27-28.

9. Moraga F., Troncoso R., Mellado R., Díaz Araya G., Vukasovic J.L., Greig D., Perez O., García L., Roldán J., Ocaranza M.P., Jali J., Chiong M., Castro P. Interactions between beta1 and beta 2 adrenergic receptor polymorphisms as risk factors for chronic heart failure. // Rev Med Chil.2008 Nov;136(11):1371-80.

10. Paczkowska A., Szperl M., Małek Ł., Mazurkiewicz Ł., Skóra E., Grzybowski J., Roszczyńko M., Bilińska Z., Tesson F., Rużyło W. Polymorphisms of the beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in Polish patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. // Kardiol Pol. 2009 Mar; 67 (3):235-41.

11. Burguete-García A.I., Martínez-Nava G.A., Valladares-Salgado A., Bermudez Morales V.H., Estrada-Velasco B., Wacher N., Peralta-Romero J., Garcia-Mena J., Parra E., Cruz M. Association of  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 adrenergic receptors gene polymorphisms with insulin resistance and high lipid profiles related to type 2 diabetes and metabolic syndrome. // Nutr Hosp. 2014 Jun 1;29(6):1327-34. doi: 10.3305/nh. 2014.29.6.7367.

12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative centrifuge. // Clin. Chem. – 1972. – V. 18. – P. 499-502.

13. Аскарова С.С. Автореферат «Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа и их коррекция при абдоминальном ожирении», к.м.н. – Алматы, 2010, с. 10.

## НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

### Фармакопейный комитет ЕАЭС подвел итоги работы в 2017 году

Более 150 проектов общих фармакопейных статей рассмотрел Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в 2017 году. 128 проектов одобрены и направлены на публичное обсуждение. Об этом сообщил, подводя итоги работы, директор Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) Арман ШАККАЛИЕВ на последнем в нынешнем году заседании Комитета. Общие фармакопейные статьи (монографии) Фармакопеи ЕАЭС устанавливают требования к методам контроля качества лекарств и оборудованию, необходимому для проведения испытаний их качества, упаковочным материалам, реактивам, лекарственным формам, фармацевтическим субстанциям, стандартным образцам, вспомогательным веществам, используемым при производстве лекарственных средств, предназначенных для обращения в Союзе. По сути, это стандарты, которые необходимы для обеспечения безопасного применения лекарств пациентами, эффективной работы производителей и государственных органов контроля. Они помогут создать условия для свободного движения фармацевтической продукции в ЕАЭС и экспорта в третьи страны.

Члены Фармакопейного комитета обсудили замечания стран ЕАЭС, поступившие по итогам публичного обсуждения ряда проектов, включая «Прозрачность и степень опалесценции жидкостей», «Степень окраски жидкостей», «Потенциометрическое определение рН», «Относительную плотность», «Абсорбционную спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях», «Газовую хроматографию», «Обнаружение и измерение радиоактивности», «Аномальную токсичность» и «Бактериальные эндотоксины». Отмечена целесообразность включения 17 представленных российской стороной проектов общих фармакопейных статей по ветеринарии в первый выпуск I тома Фармакопеи Евразийского экономического союза после их рассмотрения и одобрения Фармакопейным комитетом.

Рассмотрение проектов общих фармацевтических статей, входящих в первый выпуск I тома Фармакопеи ЕАЭС, планируется завершить в первом квартале 2018 года.

На прошедшем заседании также одобрен проект положения о статусе наблюдателей и порядке их участия в работе Фармакопейного комитета.

Пресс-служба ЕЭК

**Приложение 1**  
к Правилам проведения фармаконадзора  
лекарственных средств и мониторинга  
побочных действий лекарственных  
средств, изделий медицинского  
назначения и медицинской техники

Форма

**КАРТА-СООБЩЕНИЕ**  
**О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ, СЕРЬЕЗНЫХ**  
**ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ И ОБ ОТСУТСТВИИ**  
**ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

При подозрении на побочное действие, передозировку, злоупотребление или отсутствие эффективности, применение у беременных и кормящих, передачу инфекционного агента посредством ЛС, лекарственные взаимодействия с одним или более препаратом/вакциной просьба заполнить данную карту-сообщение.

**Пожалуйста, заполните максимально полно все разделы (синей/черной шариковой ручкой или на компьютере, кликнув по серому полю для заполнения). Сведения о пациенте и лице, предоставившем отчет, останутся конфиденциальными.**

**1. Наименование организации:**

Адрес:

Телефон/факс, e-mail:

Внутренний номер:

Номер (медицинской карты амбулаторного или стационарного пациента):

Тип сообщения: спонтанный  литературное  клиническое исследование   
постмаркетинговое исследование

Начальное сообщение:  Дата получения: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Последующее сообщение:  Дата последующего наблюдения: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

**2. Информация о пациенте:** Инициалы: \_\_\_\_\_

**Дата рождения:** « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г. **Возраст:** \_\_\_\_\_ (лет, мес., нед., дней, часов)

**Пол:** Мужской  Женский  Неизвестно  **Рост:** \_\_\_\_\_ см **Вес:** \_\_\_\_\_ кг

**Национальность:** азиат  азиат (Восточная Азия)  европеец   
другая (указать) \_\_\_\_\_

**3. Клинический диагноз** (Заполняется только сотрудниками здравоохранения)

код МКБ10

Основной: \_\_\_\_\_

Сопутствующий: \_\_\_\_\_

**4. Информация о беременности**

**Беременность?** Да  Нет  Неизвестно  **Если да** Дата последней менструации: \_\_\_\_\_

Предполагаемая дата родов: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Количество плодов** \_\_\_\_\_ **Зачатие нормальное (включая прием лекарств)**

In vitro

**Исход беременности:**

- беременность продолжается
- живой плод без врожденной патологии
- живой плод с врожденной патологией
- прерывание без видимой врожденной патологии
- прерывание с врожденной патологией
- спонтанный аборт без видимой врожденной патологии (<22 недель)
- спонтанный аборт с врожденной патологией (<22 недель)
- мертвый плод без видимой врожденной патологии (>22 недель)
- мертвый плод с врожденной патологией (>22 недель)
- внематочная беременность
- пузырный занос
- дальнейшее наблюдение невозможно
- неизвестно

**Если беременность уже завершилась:** Дата родов: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Гестационный срок при рождении/невынашивании/прерывании:** \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Тип родов:** нормальный  вагинальный  Кесарево сечение  патологические вагинальные  (щипцы, вакуум экстракция)

**Вес ребенка:** \_\_\_\_\_ гр. Рост \_\_\_\_\_ см **Пол:** Мужской  Женский

**Шкала Апгар:** 1 минута \_\_\_\_\_, 5 минута, \_\_\_\_\_ 10 минута

**Дополнительная информация:** \_\_\_\_\_

5. Подозреваемый препарат/вакцина*1 (Непатентованное & коммерческое название)	Дата начала приема	Дата завершения приема	Путь введения, частота приема	Серия/партия №, срок годности	Показания

**Предпринятые меры**

- Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений
- Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

5. Подозреваемый препарат/вакцина*3 (Непатентованное & коммерческое название)	Дата начала приема	Дата завершения приема	Путь введения, частота приема	Серия/партия №, срок годности	Показания

**Предпринятые меры**

- Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений
- Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

2. Побочное действие	Дата начала	Дата окончания	Исход			Связь с ЛС	
1.			<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Продолжается <input type="checkbox"/> Госпитализация	<input type="checkbox"/> Вр. аномалии <input type="checkbox"/> Нетрудоспособность <input type="checkbox"/> Смерть	<input type="checkbox"/> Улучшение <input type="checkbox"/> Ухудшение <input type="checkbox"/> Иной*	<input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Не связано	<input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Не известно
2.			<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Продолжается <input type="checkbox"/> Госпитализация	<input type="checkbox"/> Вр. аномалии <input type="checkbox"/> Нетрудоспособность <input type="checkbox"/> Смерть	<input type="checkbox"/> Улучшение <input type="checkbox"/> Ухудшение <input type="checkbox"/> Иной*	<input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Не связано	<input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Не известно
3.			<input type="checkbox"/> Выздоровление <input type="checkbox"/> Продолжается <input type="checkbox"/> Госпитализация	<input type="checkbox"/> Вр. аномалии <input type="checkbox"/> Нетрудоспособность <input type="checkbox"/> Смерть	<input type="checkbox"/> Улучшение <input type="checkbox"/> Ухудшение <input type="checkbox"/> Иной*	<input type="checkbox"/> Вероятная <input type="checkbox"/> Не связано	<input type="checkbox"/> Возможная <input type="checkbox"/> Не известно

\*Указать в описании нежелательного явления

**3. Рассматриваете ли Вы это побочное действие как СЕРЬЕЗНОЕ?** Да  Нет

Если да, пожалуйста, укажите, почему это явление рассматривается, как серьезное (поставьте все, что применимо): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> Угрожает жизни?	<input type="checkbox"/> Выраженная или постоянная инвалидность?	<input type="checkbox"/> Требуется или удлиняет госпитализацию?
<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии?	<input type="checkbox"/> Медицински значимое?	<input type="checkbox"/> Пациент умер?

**Описание побочного действия, ЛС для коррекции, дополнительная информация:**  
**Если пациент умер, что явилось причиной смерти?**  
*Предоставьте результаты аутопсии, если возможно*

\*Если вакцина, введите номер дозы. Если номер дозы неизвестен, напишите П для первичной вакцинации и Б – для бустерной дозы.

Пожалуйста, укажите, если какие-либо вакцины были введены в одном шприце.

**Был ли подозреваемый препарат или курс вакцинации отменен?**

5. Сопутствующее ЛС 1 (за исключением ЛС для коррекции побочного действия) (Непатентованное & коммерческое название)	Лекарственная форма/номер серии	Общая суточная доза/путь назначения/сторона	Дата начала приема	Дата завершения приема	Показания

**Предпринятые меры**  
 Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений  
 Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_

5. Сопутствующее ЛС 2 (за исключением ЛС для коррекции побочного действия) (Непатентованное & коммерческое название)	Лекарственная форма/номер серии	Общая суточная доза/путь назначения/сторона	Дата начала приема	Дата завершения приема	Показания

**Предпринятые меры**  
 Препарат отменен  Курс остановлен  Доза снижена  Без изменений  
 Доза увеличена  Неизвестно  Другое \_\_\_\_\_



5. Сопутствующее ЛС 3 (за исключением ЛС для коррекции побочного действия) (Непатентованное & коммерческое название)	Лекарственная форма/номер серии	Общая суточная доза/путь назначения/сторона	Дата начала приема	Дата завершения приема	Показания

**Предпринятые меры**

- Препарат отменен    Курс остановлен    Доза снижена    Без изменений  
 Доза увеличена    Неизвестно    Другое \_\_\_\_\_

6. Значимые данные анамнеза, сопутствующие заболевания, аллергия (включая курение и употребление алкоголя)	Продолжается?	Значимые данные анамнеза, сопутствующие заболевания, аллергия (включая курение и употребление алкоголя)	Продолжается?

**7. Данные об источнике информации, и/или лице заполнившем карту-сообщение (врач, провизор, пациент, другие)**

- Врач (специальность) \_\_\_\_\_    Медсестра    Фармацевт    Пациент/Потребитель  
 Другой \_\_\_\_\_

Имя:

Контактные данные   Тел. \_\_\_\_\_ Моб. \_\_\_\_\_ Факс: \_\_\_\_\_  
 e-mail: \_\_\_\_\_

*Я (врач, пациент) подписывая эту форму, разрешаю уполномоченной организации в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения связаться со мной или с моим лечащим врачом (включая врача, который сообщил о нежелательном явлении) для уточнения дополнительной информации, включая информацию о состоянии здоровья и принятых назначенных лекарствах.*

- Да (Ф.И.О., контактные данные врача/ей) \_\_\_\_\_  
 Да, другое (я не знаю, кто мой врач, впишите дополнительные данные название клиники и т.д.) \_\_\_\_\_

- Нет, не разрешаю

Подпись лица, направляющего сообщение:

\_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Примечание:**

Обязательный минимальный объем информации в карте-сообщении, требуемый для установления оценки причинно-следственной связи между развитием побочных реакций/действий и/или отсутствием эффективности применением лекарственного средства:

информация о пациенте: возраст, пол и краткая история болезни.

информация о побочных реакциях/действиях и/или отсутствии эффективности: описание (вид, локализация, тяжесть, характеристика), результаты исследований и анализов, время начала, течение и исход реакции.

информация о подозреваемом лекарственном средстве: торговое название, международное непатентованное название, дозировка, способ введения, дата начала и окончания приема, показания к применению, номер серии.

информация о сопутствующих препаратах (включая средства самолечения): торговые названия, дозы, способ применения, дата начала и окончания приема.

факторы риска (например, снижение почечной функции, применение подозреваемого препарата ранее, предшествующие аллергии, периодический прием наркотиков).

информация о репортере, направившем сообщение о возникновении побочных реакций/действий и/или отсутствии эффективности (информация является конфиденциальной и используется только для проверки и дополнения данных, а также динамического наблюдения).

**Приложение 2**  
к Правилам проведения фармаконадзора  
лекарственных средств и мониторинга  
побочных действий лекарственных  
средств, изделий медицинского  
назначения и медицинской техники

Форма

КАРТА-СООБЩЕНИЕ  
**О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ, СЕРЬЕЗНЫХ  
ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ И ОБ ОТСУТСТВИИ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО  
НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Получатель \_\_\_\_\_  
адрес государственной уполномоченной организации в области здравоохранения

Дата уведомления \_\_\_\_\_

Номер документа, присвоенный уведомителем \_\_\_\_\_

Тип документа: первоначальный, продолжающийся, комбинированный, завершающий (нужное подчеркнуть).

Представляет ли происшествие серьезную опасность для общественного здоровья? (да/нет).

Классификация происшествия: смерть, серьезное нарушение здоровья, другое (нужное подчеркнуть).

Отметка об отправке сообщения уполномоченному органу в области здравоохранения.

**ИНФОРМАЦИЯ О ЛИЦЕ, ПРЕДСТАВИВШЕМ УВЕДОМЛЕНИЕ**

Статус лица, представившего уведомление: держатель регистрационного удостоверения (уполномоченный представитель или производитель), медицинская организация, пользователь, оператор, пациент или его опекун (нужное подчеркнуть).

Информация о производителе (заполняется, если подателем является производитель):

Наименование (контактное наименование) \_\_\_\_\_

Почтовый индекс и адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Информация об уполномоченном представителе производителя (заполняется, если лицом, представившим уведомление, является уполномоченное лицо):

Наименование \_\_\_\_\_

Контактное лицо уполномоченного представителя, ответственное за мониторинг медицинских изделий \_\_\_\_\_

Почтовый индекс и адрес \_\_\_\_\_  
Телефон \_\_\_\_\_  
Факс \_\_\_\_\_  
e-mail \_\_\_\_\_

### **ИНФОРМАЦИЯ О ДРУГОМ О ЛИЦЕ, ПРЕДСТАВИВШЕМ УВЕДОМЛЕНИЕ**

Наименование \_\_\_\_\_  
Контактное лицо, представившее уведомление \_\_\_\_\_  
Почтовый индекс и адрес \_\_\_\_\_  
Телефон \_\_\_\_\_  
Факс \_\_\_\_\_  
e-mail \_\_\_\_\_

### **ОПЕРАТОР ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ/МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Профессиональный медицинский работник \_\_\_\_\_  
Пациент \_\_\_\_\_  
Другой \_\_\_\_\_

### **ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ/ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ (ВЫБРАТЬ ИЗ НИЖЕПЕРЕЧИСЛЕННОГО)**

первичное использование;  
повторное применение одноразового изделия;  
повторное применение изделия для повторного применения;  
после повторного сервиса/восстановленное;  
другое;  
проблема выявилась перед использованием.

### **ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ**

Исход \_\_\_\_\_  
Лечебные действия, примененные к пациенту \_\_\_\_\_  
Пол \_\_\_\_\_  
Возраст \_\_\_\_\_  
Вес \_\_\_\_\_

### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИЗДЕЛИИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ/МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКЕ**

Класс: активные медицинские имплантируемые изделия, изделия класса риска I, изделия класса риска IIa, изделия класса риска IIb, изделия класса риска III, IVD общие, IVD для самотестирования (нужное подчеркнуть).

**Подпись**

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2017

12



Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының  
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



Вышел в свет III том Государственной фармакопеи  
Республики Казахстан на казахском и русском языках