



ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2020

7-8



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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.

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, индексируется в РИНЦ.

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- 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, исследования 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 2021 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 на журнал можно в любом отделении связи АО «Казпочта», в головном офисе РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» в г. Нур-Султан, редакции (территориальный филиал НЦЭЛС в г. Алматы), отделениях почтовых операторов – ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство «Евразия Пресс» (в том числе для подписчиков из Российской Федерации).

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам:

 +7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17

 pharmkaz@dari.kz

 www.pharmkaz.kz

Подписной индекс издания: 75888

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

Pharmkaz.kz – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».



Дорогие читатели!

Наш с вами журнал, как вы заметили, с марта нынешнего года выходит с опозданием, что связано, в первую очередь, с введением «жесткого» карантина. Типография, как и другие производственные предприятия, временно закрывалась, приостановлена была и работа почтовых операторов.

Во-вторых, в самые тяжелые как в психологическом, так и в экономическом плане месяцы самоизоляции, возникли трудности с подбором качественных материалов для публикации. Наши авторы – сотрудники научных и национальных центров, институтов повышения квалификации, преподаватели, магистранты и докторанты профильных высших учебных заведений – в спешном порядке перестраивались на обучение и трудовую деятельность в режиме онлайн, что очень непросто, учитывая отсутствие соответствующего опыта существования в условиях самоизоляции. Особого внимания требовали и дети, которым было особенно тяжело приспособиться к карантину.

Не только наше издание оказалось в достаточно сложном состоянии. Все СМИ столкнулись с невозможностью добывать информацию, а постоянно нагнетать обстановку, перепечатывая официальные сообщения и комментируя мнения «диванных» экспертов (зачастую недостоверные, панические или провокационные) на злобу дня, солидные издания не считают этичным.

Мы, сотрудники профильных изданий, как и вся казахстанская медицина, почувствовали на себе тяготы охватившего страну кризиса, вызванного стагнацией экономики. Вместе с соотечественниками пережили потерю родными и близкими рабочих мест, заражение ко-вирусом, дефицит жизненно важных медикаментов, вели дом и хозяйство в режиме жесткой экономии, отказывая себе порой в самом необходимом.

В эти дни, когда негодование общественности обрушилось на наших врачей, а отечественный министр лихорадило от обрушившейся на него критики, было не до науки.

Однако опыт, хотя и горький, топ-менеджеры здравоохранением получили. Врачей и всех работников нашей отрасли надо, прежде всего, уважать за то, что именно от них зависит жизнь всего населения страны. Им надо платить столько, чтобы хватало не только на полноценное питание, но и на приобретение собственного жилья, качественный отдых, и главное, повышение квалификации. И учить будущих докторов следует по-другому, не жалея денег.

Главное, что в связи с признанием низкого качества медицинского образования общественность, члены правительства и депутаты, наконец, осознали последствия массового увольнения преподавателей предпенсионного и пенсионного возраста из профильных средних и высших учебных заведений, маститых ученых из научных центров.

Определенные меры по исправлению ситуации уже предприняты. Не только в Казахстане и странах бывшего СССР, но и в странах Европы (с высоким уровнем оказания медицинской помощи) Организация объединенных наций начала в срочном порядке внедрять программу, в основе которой – возвращение людей после 60 лет на свои рабочие места, выделив для этого очень большие средства. Население Земли стареет, а острая нехватка молодых (хорошо обученных) кадров в медицине, фармации и науке и поспособствовала гибели огромного количества людей от пандемии, вызванной COVID-19.

О самой программе, первых ее результатах в Германии и Англии, начале реализации в Казахстане мы дадим информацию в ближайших выпусках «Фармации Казахстана», а в канун Всемирного дня пожилого человека и на сайте журнала (www.pharmkaz.kz).

Оптимизма нам всем – худшее уже позади!

*Ф. СУЛЕЕВА,
координатор редакции*

**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств
и медицинских изделий**

№7,8 (228-229) июль-август • Издаётся с 2001 г.

**РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы
лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК**

WWW.NDDA.KZ

Редакционный совет

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)
Виталис Бриедис (Литва)
А.И. Гризодуб (Украина)
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)
Милан Земличка (Чешская Республика)
Анна Мальм (Польша)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Е.В. Матвеева (Украина)
Б.К. Махатов (Казахстан)
И.А. Наркевич (Россия)
Т.М. Нургожин (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Россия)
Росс Самир Анис (США)
В.Ю. Сергеев (Россия)
Э. Станкевичюс (Литва)
Елена Л. Хараб (США)
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)

Редакционная коллегия

Э.А. Байжунусов
У.М. Датхаев
М.И. Дурманова
П.Н. Дерябин
Н.А. Жуманазаров
И.Р. Кулмагамбетов
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
М.Т. Рахимжанова
А.У. Тулегенова
Ж.А. Сатыбалдиева

**Координатор группы
«Редакция журнала
«Фармация Казахстана»
Ф.Э. Сулеева**

**Дизайн и верстка
А.В. Беккер**



Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы.
пр. Абылай хана, 63, оф. 215,
тел.: +7 (727) 273 03 73,
+7 (747) 373 16 17 (WhatsApp).
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
www.pharmkaz.kz

Отпечатано в типографии

корпоративного фонда
«Каратальская первичная организация»
ОО «Казахское общество слепых».
РК, Алматинская область, Каратальский район,
г. Уштобе, проспект Абылай хана, 5.
Контактные телефоны: 8 (707) 431 48 41, 8 (707) 158 88 81.
E-mail: dalaprint@mail.ru.
Дата выхода: 30.09.2020 г.
Тираж: 600 экземпляров. Заказ №15.
Периодичность: 1 раз в месяц.

Территория распространения

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан, Латвия,
Литва, Пакистан, Турция

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

Контактные телефоны:

+7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17.

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, индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки eLibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	4
--------------------------------	----------

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ЖУЗЕНОВА М.А. Доступность лекарственных средств для больных, страдающих сахарным диабетом, в городе Алматы.....	12
---	----

ДЕРЯБИН П.Н. Вакцинопрофилактика и биологическая безопасность страны.....	20
---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

КИМ В.Б., АЛМАБЕК А.Т., ИБРАИМОВА М.А. Химио- и лучевая терапия злокачественных глиом мозга.....	25
--	----

ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ

БАДЕКОВА К.Ж., ЛЕВАЯ Я.К., АТАЖАНОВА Г.А., ЖОЛДАСБАЕВ М.Е. Биологические свойства розмариновой кислоты.....	29
---	----

БЕКЕЖАНОВА Т.С., БЕРИЛЛО Д.А. Производные нитрилов α -аминопропановых кислот.....	35
--	----

ВОРСЛОВ Л.О. Общая и возрастная эндокринология: физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин (часть I).....	40
--	----

ЖЕКСЕНБАЙ Н., НАБИЕВА Ж.С., АМИРХАНОВА А.Ш., КИЗАТОВА М.Ж., ИСКАКОВА Г.К. Актуальность производства пектинсодержащих продуктов питания с детоксикационными свойствами.....	46
--	----

ДОСЖАНОВА Б.А., ДАТХАЕВ У.М., МАХАТОВ Б.К., АЙТБАЕВ Ж.А. Ақсабақ лақса (<i>Echinops Albicaulis</i>) тамырынан қою экстракт алу технологиясы.....	50
--	----

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ЛИКБЕЗ

Поддержание физиологической нормы желудочного сока в условиях самоизоляции (редакционная статья)	53
--	----

Правильное применение биологических добавок и лекарственных трав (редакционная статья).....	56
---	----

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК №ҚР ДСМ-88/2020 ОТ 28 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

О ВНЕСЕНИИ ДОПОЛНЕНИЯ В ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ОТ 29 АВГУСТА 2017 ГОДА №666 «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПЕРЕЧНЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В РАМКАХ ГАРАНТИРОВАННОГО ОБЪЕМА БЕСПЛАТНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО СОЦИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН С ОПРЕДЕЛЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (СОСТОЯНИЯМИ), БЕСПЛАТНЫМИ И (ИЛИ) ЛЬГОТНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕДИЦИНСКИМИ ИЗДЕЛИЯМИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ ЛЕЧЕБНЫМИ ПРОДУКТАМИ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ»

В соответствии с подпунктом 2) пункта 1 статьи 88 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Внести в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года №666 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, медицинскими изделиями и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под №15724, опубликован 9 октября 2017 года в Эталонном контрольном банке нормативных правовых актов Республики Казахстан) следующее дополнение:

в разделе лекарственных средства в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, болезни органов дыхания утвержденном указанным приказом:

дополнить строкой, порядковый номер 7-1, следующего содержания (таблица).

2. Департаменту лекарственного обеспечения и стандартизации Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством Республики Казахстан порядке обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после его официального опубликования;

3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа представление в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан.

4. Настоящий приказ вводится в действие со дня его первого официального опубликования.

7-1	U07. 1	Коронавирусная инфекция COVID 19	Взрослые	Легкая форма без факторов риска (клиника ОРВИ)	Парацетамол, таблетка	N02BE01
				Пневмония, вероятный случай пациентов с факторами риска	Ибупрофен, таблетка	M01AE01
Парацетамол, таблетка	N02BE01					
Ибупрофен, таблетка	M01AE01					
Ривароксабан, таблетка	B01AF01					
Апиксабан, таблетка	B01AF02					
				Дабигатран, капсула	B01AE07	

*Министр здравоохранения
Республики Казахстан
А. ЦОЙ*

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН 89/2020 ОТ 28 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ И ДОПОЛНЕНИЙ В ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ОТ 29 АВГУСТА 2019 ГОДА

Согласно подпункту 68) пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье населения и системе здравоохранения» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. «закуплено у единого дистрибьютора на 2020 год в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и системы социального медицинского страхования, перечень лекарственных средств, изде-

лий медицинского назначения Министерства здравоохранения Республики Казахстан». На согласовании Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2019 года 117 (нормативные правовые акты в порядке в государственный реестр регистрации №19309, опубликованный в справочно-контрольном банке нормативных правовых актов Республики Казахстан 3 сентября 2019 года) внести следующие дополнения и изменения:

в пределах гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, закупаемой у Единого дистрибьютора на 2020 год и перечня лекарственных средств, медицинских изделий амбулаторного и стационарного уровней в системе обязательного социального медицинского страхования, утвержденного указанным приказом:

порядковые номера следующего содержания дополнить строками 789 и 790:

+789	N02BE01	Парацетамол	таблетки 500 мг	таблетки	2,91
790	N02BE01	Парацетамол	таблетки 200 мг	таблетки	1,61

Изменить к 2020 году перечень медицинских изделий, закупаемых у Единого дистрибьютора в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального ме-

дицинского страхования на амбулаторном и стационарном уровнях, в новой редакции:

порядковые номера 124, 125, 126, 127-й строки изложить следующим образом:

124	Четырехслойная маска	хирургические, противовоспалительные, противотуберкулезные из нетканого материала (оболочка Lonzet)	кусочек	399,00
125	Трехслойная медицинская маска	резина с угольным фильтром из нетканого материала, плотность 20 г/ч. м.	кусочек	127,95
126	Медицинская маска изготовлена из трехслойного беспроводного нетканого материала.	плотность 20 грамм/час. м.	кусочек	59,85
127	Медицинская маска изготовлена из трехслойной резины, нетканого материала.	плотность 20 грамм/час. м.	кусочек	68,89

порядковые номера 162, 163, 164, 165, 166-й строки следует оформить следующим образом:

162	Перчатки нестерильные с гладкой пудрой для диагностического латекса.	размер: 5-6 (XS)	пара	133,00
163	Перчатки нестерильные с гладкой пудрой для диагностического латекса.	размер: 6-7 (S)	пара	133,00
164	Перчатки нестерильные с гладкой пудрой для диагностического латекса.	размер: 7-8 (M)	пара	133,00
165	Перчатки нестерильные с гладкой пудрой для диагностического латекса.	размер: 8-9 (L)	пара	133,00
166	Перчатки нестерильные с гладкой пудрой для диагностического латекса.	размер: 9-10 (XL)	пара	133,00

порядковые номера 172, 173, 174, 175, 176-й строки следует оформить следующим образом:

172	Диагностические латексные перчатки представляют собой фактурную нестерильную пудру.	размер: 5-6 (XS)	пара	159,60
173	Диагностические латексные перчатки представляют собой фактурную нестерильную пудру.	размер: 6-7 (S)	пара	159,60
174	Диагностические латексные перчатки представляют собой фактурную нестерильную пудру.	размер: 7-8 (M)	пара	159,60
175	Диагностические латексные перчатки представляют собой фактурную нестерильную пудру.	размер: 8-9 (L)	пара	159,60
176	Диагностические латексные перчатки представляют собой фактурную нестерильную пудру.	размер: 9-10 (XL)	пара	159,60

порядковые номера 182, 183, 184, 185, 186-й строки следует оформить следующим образом:

182	Диагностические нитриловые перчатки представляют собой текстурированный нестерильный порошок.	размер: 5-6 (XS)	пара	259,35
183	Диагностические нитриловые перчатки представляют собой текстурированный нестерильный порошок.	размер: 6-7 (S)	пара	259,35
184	Диагностические нитриловые перчатки представляют собой текстурированный нестерильный порошок.	размер: 7-8 (M)	пара	259,35
185	Диагностические нитриловые перчатки представляют собой текстурированный нестерильный порошок.	размер: 8-9 (L)	пара	259,35
186	Диагностические нитриловые перчатки представляют собой текстурированный нестерильный порошок.	размер: 9-10 (XL)	пара	259,35

порядковые номера 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200-й строки должны быть сформулированы следующим образом:

194	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 6.0 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00
195	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 6.5 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00
196	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 7.0 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00
197	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 7.5 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00
198	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 8.0 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00
199	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 8.5 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00
200	Стерильные латексные хирургические перчатки с опудриванием	размер: 9.0 с длинной манжетой анатомической формы	пара	266,00

».

2. Департаменту лекарственного обеспечения и стандартизации Министерства здравоохранения Республики Казахстан в порядке, установленном законодательством Республики Казахстан:

1) государственная регистрация этого приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) размещение настоящего приказа на Интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после официального опубликования;

3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа предоставить в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан информацию о вы-

полнении действий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Л.В. Бюрабекову.

4. Настоящее распоряжение вступает в силу по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

(Зарегистрировано в Министерстве юстиции РК 28 июля 2020 года №21022)

**Министр здравоохранения
Республики Казахстан
А. ЦОЙ**

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №206-НҚ ОТ 01 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

О ПРЕКРАЩЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ («ЛЕВИТРА® ОДТ», ТАБЛЕТКИ, РАСТВОРИМЫЕ В ПОЛОСТИ РТА, 10 МГ, №4, ПРОИЗВОДСТВА БАЙЕР ФАРМА АГ, ГЕРМАНИЯ)

В соответствии со статьей 42 Закона Республики Казахстан «О разрешениях и уведомлениях», пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпун-

ктом 7) пункта 2 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения применения лекарственных средств, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального раз-

вития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Прекратить действие и отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

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

Основание: письмо ТОО «Байер КАЗ» от 29 июня 2020 года №11267/20.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

*Приложение
к приказу КККБТУ МЗ РК
от 1 июля 2020 года №206-НҚ*

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕКРАТИВШИХ ДЕЙСТВИЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№018294	27.09.2016 г.	Левитра® ОДТ, таблетки, растворимые в полости рта, 10 мг, №4	Байер Фарма АГ, Германия	Байер Фарма АГ, Германия

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №208-НҚ ОТ 3 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

**О ПРЕКРАЩЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ,
УКАЗАННОМУ В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ**

В соответствии со статьей 42 Закона Республики Казахстан «О разрешениях и уведомлениях», пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения применения лекарственных средств, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Прекратить действие и отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно

перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: письмо АО «Софарма», Болгария от 2 июня 2020 года №191- 00-231.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

*Приложение
к приказу Председателя КККБТУ МЗ РК
от 3 июля 2020 года №208-НҚ*

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕКРАТИВШИХ ДЕЙСТВИЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№010821	19.01.2018 г.	Нивалин®, таблетки, 10 мг	АО «Софарма», Болгария	АО «Софарма», Болгария
2	РК-ЛС-5№022443	28.10.2016 г.	Промерол®, раствор для инъекций, 1 мг/мл	АО «Софарма», Болгария	АО «Софарма», Болгария

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №213-НҚ ОТ 10 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

ОБ ОТЗЫВЕ СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «АМИТРИПТИЛИН», ТАБЛЕТКИ, ПО 25 МГ, РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ РК-ЛС-5№005488 ОТ 13 НОЯБРЯ 2017 ГОДА, ПРОИЗВОДСТВА ТОО «САНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛС А.С.», СЛОВАКИЯ

В соответствии с подпунктом 7) пункта 2 Правил приостановления, запрета или изъятия из обращения, либо ограничения применения лекарственных средств, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Отозвать серии 3030218, 3040218, 3100618, 3110618, 3120918, 3130918, срок действия до 31.01.2021 года, лекарственного средства «Амитриптилин», таблетки по 25 мг, регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№005488 от 13 ноября 2017 года, производ-

ства ТОО «Санека Фармасьютикалс а.с.», Словакия.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: письмо ТОО «Санофи-авентис Казахстан» от 7 июля 2020 года №0610-07-20.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №223-НҚ ОТ 20 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

О ПРЕКРАЩЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ, УКАЗАННОМУ В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ («РАЕНОМ®»), ПРОИЗВОДСТВА ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР РУМЫНИЯ А.О.», РУМЫНИЯ

В соответствии со статьей 42 Закона Республики Казахстан «О разрешениях и уведомлениях», пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения применения лекарственных средств, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Прекратить действие и отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств соглас-

но перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: письмо представительства ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан от 15 июля 2020 года №220.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

*Приложение
к приказу Председателя КККБТУ
от 20 июля 2020 года №223-НҚ*

ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕКРАТИВШИХ ДЕЙСТВИЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№024016	06.02.2019 г.	Раеном®, таблетки, 5 мг	«Гедеон Рихтер Румыния А.О.», Румыния	ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия
2	РК-ЛС-5№024017	06.02.2019 г.	Раеном®, таблетки, 7,5 мг	«Гедеон Рихтер Румыния А.О.», Румыния	ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №235-НҚ ОТ 30 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

О СНЯТИИ ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ «АППАРАТ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ «АВЕНТА-М», ПРОИЗВЕДЕННОГО ПОСЛЕ 1 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА, НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ – РК-МТ-7№014826 (АО «УРАЛЬСКИЙ ПРИБОРОСТРОИТЕЛЬНЫЙ ЗАВОД», РОССИЯ)

В соответствии с пунктами 11 и 12 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения применения лекарственных средств и медицинских изделий, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Снять приостановление применения и реализации путем возобновления обращения медицинского изделия «Аппарат искусственной вентиляции легких «Авента-М», производства АО «Уральский приборостроительный завод», Россия, произведенного после 1 апреля 2020 года, номер регистрационного удостоверения РК-МТ-7№014826.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа

возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: письмо РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета от 27 июля 2020 года №18-25-762/1168, письмо АО «Уральский приборостроительный завод» от 16 июля 2020 года №26/4673, письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 6 июля 2020 года №014-1295/20.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №236-НҚ ОТ 30 ИЮЛЯ 2020 ГОДА

О ПРИОСТАНОВЛЕНИИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ «АВЕНТА-М» ПРОИЗВОДСТВА АО «УРАЛЬСКИЙ ПРИБОРОСТРОИТЕЛЬНЫЙ ЗАВОД», РОССИЯ (СЕРИИ 2066, 2101, 2222, 2228, 3662)

В соответствии с подпунктом 9) пункта 2 и пунктом 3 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения применения лекарственных средств и медицинских изделий, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Приостановить применение медицинского изделия «Аппарат искусственной вентиляции легких «Авента-М» производства АО «Уральский приборостроительный завод», Россия, серии 2066, 2101, 2222, 2228, 3662, номер регистрационного удостоверения РК-МТ-7№014826.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа

возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: письмо РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета от 27 июля 2020 года №18-25-762/1168, письмо АО «Уральский приборостроительный завод» от 16 июля 2020 года №26/4673, письмо от Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 6 июля 2020 года №014-1295/20.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №237-НҚ ОТ 3 АВГУСТА 2020 ГОДА

О ПРЕКРАЩЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ («ЭУФОРБИУМ КОМП. НАЗЕНТРОПФЕН СН, КАПЛИ НАЗАЛЬНЫЕ», МЕРКЛЕ ГМБХ, ГЕРМАНИЯ)

В соответствии со статьей 42 Закона Республики Казахстан «О разрешениях и уведомлениях», пунктом 17 статьи 71 Кодекса Республики Казахстан «О здо-

ровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения приме-

нения лекарственных средств, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Прекратить действие и отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа

возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: ТОО «GO PHARM» от 20 июля 2020 года №402.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

Приложение
к приказу Председателя КККБТУ МЗ РК
от 3 августа 2020 года №237-НҚ

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕКРАТИВШИХ ДЕЙСТВИЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№022786	13.02.2017 г.	Эуфорбиум комп. Назентропфен СН, капли назальные	Меркле ГмБХ, Германия	Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ, Германия

ПРИКАЗ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КККБТУ МЗ РК №241-НҚ ОТ 6 АВГУСТА 2020 ГОДА

**О ПРЕКРАЩЕНИИ ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОГЛАСНО ПЕРЕЧНЮ,
УКАЗАННОМУ В ПРИЛОЖЕНИИ К НАСТОЯЩЕМУ ПРИКАЗУ**

В соответствии со статьей 42 Закона Республики Казахстан «О разрешениях и уведомлениях», пунктом 13 статьи 23 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 7) пункта 2 Правил приостановления, запрета, или изъятия из обращения либо ограничения применения лекарственных средств, утвержденных приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 февраля 2015 года №106, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Прекратить действие и отозвать регистрационные удостоверения лекарственных средств согласно

но перечню, указанному в приложении к настоящему приказу.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Председателя Комитета Ахметниязову Л.М.

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

Основание: письмо ТОО «КРКА Казахстан» от 30 июля 2020 года №251-ОР.

**Председатель
Т. СУЛТАНГАЗИЕВ**

Приложение
к приказу Председателя КККБТУ МЗ РК
от 6 августа 2020 года №241-НҚ

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕКРАТИВШИХ ДЕЙСТВИЕ РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

№	Номер регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Наименование лекарственного средства (лекарственная форма, дозировка)	Производитель, страна	Владелец регистрационного удостоверения, страна
1	РК-ЛС-5№122098	04.03.2016 г.	Мирзатен® Ку-таб®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 15 мг	КРКА, д.д., Ново место, Словения	КРКА, д.д., Ново место, Словения

2	РК-ЛС-5№122099	04.03.2016 г.	Мирзатен® Ку-таб®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 30 мг	КРКА,д.д., Ново место, Словения	КРКА,д.д., Ново место, Словения
3	РК-ЛС-5№122100	04.03.2016 г.	Мирзатен® Ку-таб®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 45 мг	КРКА,д.д., Ново место, Словения	КРКА,д.д., Ново место, Словения
4	РК-ЛС-5№122026	02.02.2016 г.	Элиция® Ку-таб®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 5 мг	КРКА,д.д., Ново место, Словения	КРКА,д.д., Ново место, Словения
5	РК-ЛС-5№122027	02.02.2016 г.	Элиция® Ку-таб®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 10 мг	КРКА,д.д., Ново место, Словения	КРКА,д.д., Ново место, Словения
6	РК-ЛС-5№122028	02.02.2016 г.	Элиция® Ку-таб®, таблетки, диспергируемые в полости рта, 2	КРКА,д.д., Ново место, Словения	КРКА,д.д., Ново место, Словения

НОВОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ФАРМАЦИИ

В Таможенном союзе требования к производству и продаже биологически активных добавок планируются ужесточить

Производителям биологически активных добавок (БАД) запретят использовать названия лекарств. В отношении фиточаев будет определен перечень растений, обладающих психотропным или наркотическим действием, добавлять которые будет нельзя. Такие поправки готовятся в два технических регламента Таможенного союза в связи с тем, что производители БАДов нередко пытаются выдать свои препараты за лекарства, чем вводят потребителей в заблуждение.

Для БАДов предусмотрены кардинальные изменения. Для них, в частности, будут определены границы адекватного уровня содержания биологически активных веществ. «Витамины, микроэлементы и прочие необходимые вещества мы получаем не только из БАДов, но и из продуктов, которые едим ежедневно. Однако отдельные производители пищевых добавок выпускают препараты с суточным или даже многократно превышенным содержанием биологически активных веществ», – поясняет Наталия Жилинская, руководитель лаборатории витаминов и минеральных веществ «ФИЦ питания и биотехнологии».

Например, 75% населения испытывает дефицит витамина D. Он жирорастворимый, имеет свойство накапливаться в организме. «Но на рынке стали появляться БАДы, в которых содержание витамина D превышает в несколько раз верхний допустимый уровень микрограмм в сутки». – заявила эксперт. – А его передозировка может вызывать тошноту и рвоту, повышенное давление, приводить к потере аппетита, быстрой утомляемости».

Еще одно принципиальное изменение касается требований к маркировке БАДов. Сейчас некоторые производители пытаются выдать их за лекарственные препараты: дают названия, созвучные наименованиям лекарственных средств. Тем самым потребителя вводят в заблуждение. Изменения в техническом регламенте такую возможность исключат. Кроме того, производитель БАДа будет обязан указывать на упаковке, рядом с названием препарата, что он не является лекарственным средством, а также давать информацию об области применения, количестве биологически активного вещества, рекомендации по его использованию, противопоказаниях и (при необходимости) продолжительности применения.

Также для травяных чаев, напитков и настоек на травах, которые не регистрируются в качестве специализированной продукции, в техническом регламенте будет определен перечень растений, запрещенных к использованию. Это растения, содержащие психотропные, наркотические, сильнодействующие или ядовитые вещества (например, корни и кора барбариса, каннабис, плоды обыкновенной жимолости и многое другое).

По информации Жилинской, в России уже были единичные случаи, когда в чаях обнаруживали подобные вещества. А поскольку в стране тренд на здоровый образ жизни, и натуральные травяные чаи достаточно востребованы населением, проблема становится еще более актуальной.

Некоторые изменения коснутся пищевой продукции для спортсменов. Планируют сгруппировать специализированную продукцию для диетического питания и в целях оздоровления: витамины, минеральные комплексы, сухие белковые композиции.

Также вводятся дополнительные требования по детской специализированной продукции. В конечном итоге, изменения позволят повысить качество пищевой продукции, представленной на российском рынке и на рынке стран, входящих в Таможенный союз, считает эксперт.

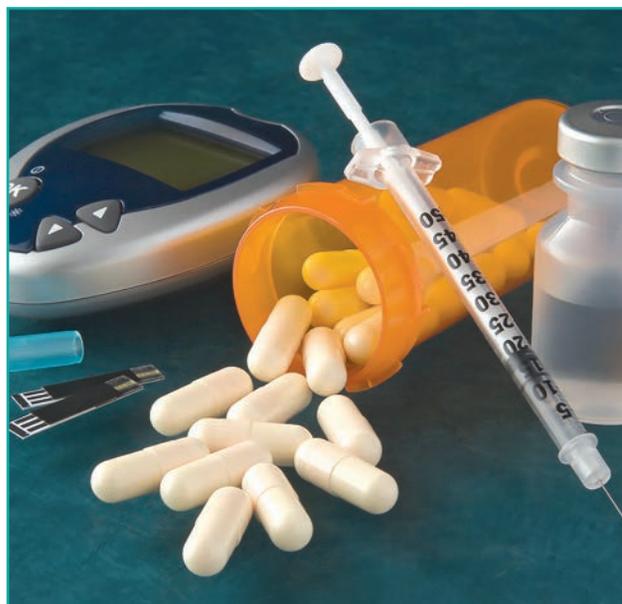
novotest.ru

МРНТИ: 76.75.75, 76.29.37

ЖУЗЕНОВА М.А.¹,¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г. Алматы,

ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, В ГОРОДЕ АЛМАТЫ

Пациенты, больные сахарным диабетом, вынуждены на протяжении всей жизни принимать лекарственные препараты и лечить неизбежные осложнения, вызванные этими заболеваниями. Поэтому так важно больных из социально незащищенных групп населения, состояние здоровья которых требует постоянной или курсовой медикаментозной поддержки, обеспечить бесплатными лекарственными препаратами.



АННОТАЦИЯ

Доступность лекарственных средств для больных, находящихся на диспансерном учете с установленным сахарным диабетом, находится под строгим контролем Министерства здравоохранения Республики Казахстан посредством соответствующих приказов и с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и программами ООН. Медикаменты таким больным выдаются либо бесплатно, либо на условиях частичной оплаты.

При соблюдении этих рекомендаций, обеспеченности необходимыми медикаментами и медицинскими изделиями, а также самоконтролю над своим здоровьем пациентами можно ожидать не только улучшения качества жизни больных, но и роста продолжительности их жизни до 75 лет, а также снижения риска преждевременной смерти от диабета до 15,43%.

Ключевые слова: доступность лекарственных средств, инсулин, метформин, сульфанилмочевина, информационная система лекарственного обеспечения, сахарный диабет, Алматы, ВОЗ, СД 2 типа.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно трактовке Всемирной организации здравоохранения, доступность лекарственных средств (ЛС), как понятия, рассматривается в двух аспектах:

- физическая доступность (предложение потребителям качественных, эффективных и безопасных ЛС), то есть собственное производство, импорт и система реализации, в первую очередь, через аптечную сеть;
- экономическая доступность, включающая, с одной стороны, в себя систему государственного финансирования путем компенсаций больным, с другой – систему формирования спроса на ЛС. [1]

Так, физическая доступность характеризуется качеством и медикаментов, и оказываемых фармацевтических услуг. Эффективность и безопасность лекарств регулируется на государственном уровне путём квалифицированного подхода к их регистрации. Показателями экономической доступности ЛС являются: политика государства в области ценообразования на лекарственные препараты и формирование групп населе-

ния по категориям заболеваний, которые будут получать необходимые лекарства бесплатно или покупать их льготным фиксированным ценам. [2]

Особую актуальность представляют данные о состоянии здоровья пациентов с сахарным диабетом, входящим в Перечень социально значимых заболеваний (согласно приказу МЗ и СР РК от 21 мая 2015 года №367). [3]

Согласно имеющимся в литературе статистическим данным, в 2016 году в Казахстане от сахарного диабета 2 типа умерли 350 мужчин и 430 женщин в возрасте от 30 до 69 лет, 190 мужчин и 440 женщин – в возрасте от 70 лет и старше. [4]

В 2019 г. распространенность сахарного диабета 2 типа по городу Алматы составила 15 846,78 заболевших на 100 тысяч населения (в абсолютных значениях – 40 587 человек). Из них мужчин – 5 388,26 (34%), женщин – 10 458,52 (66%). [5]

Абсолютное число впервые выявленных больных с сахарным диабетом 2 типа в 2019 году в г. Алматы составило 4 032 человек, соответственно, первично выявленных больных – 1 607,84 на 100 тысяч населения. Среднее же число первичных случаев заболеваемости сахарным диабетом 2 типа по городу Алматы за 8 лет (с момента создания национального Регистра сахарного диабета с 2012 по 2019 гг.) составило $3097,88 \pm 185,94$ (ДИ 2658,13÷3537,63). [6]

Согласно рейтинговой оценке международного агентства «Блумберг», Казахстан по показателю эффективности расходов на здравоохранение в 2012 году занимал 111 позицию среди стран производителей, участников рейтинга, но в 2018 году показатель переместился на 44-ю позицию, что свидетельствует о повышении эффективности системы здравоохранения Казахстана за рассматриваемый период. [7]

В 2016 году (с учетом рекомендаций ВОЗ для определения критерия обеспеченности лекарственными средствами пациентов с сахарным диабетом 2 типа в странах с высоким, средним и низким уровнем жизни) в организациях первичной медико-санитарной помощи выделены 3 группы препаратов: инсулин, метформин, сульфаниламочевина. Соответственно, по информации ВОЗ, Республика Казахстан получила статус доступности всех трех групп препаратов». [4]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в целях проведения анализа данные из открытых источниках, касающихся степени доступности лекарственных средств пациентам с диагнозом «Сахарный диабет» в городе Алматы за последние 5 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный статистический анализ проведен с использованием данных Информационной системы лекарственного обеспечения и ряда нормативных правовых документов. Закономерность изменения количества пациентов, обеспеченных лекарственными средства-

ми и рецептами на них в Алматы (в разрезе пяти лет), изучалась при помощи анализа динамических рядов в базисном и среднем показателях: абсолютный прирост, темпы роста в сравнении, относительно 2019 года, и прироста в процентах. Инструментом для анализа послужила программа Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время пациентов с сахарным диабетом лекарственными средствами и медицинскими изделиями обеспечивают, руководствуясь приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года №666 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения для обеспечения граждан в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне». [8]

В нормативном документе сахарный диабет с E10 по E14 не рассматриваются отдельно. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа необходимы инсулины и диета, а со 2 типом СД (по состоянию течения и тяжести заболевания) требуется диетотерапия, таблетированные формы лекарств и инсулин. Этим приказом охвачены все категории больных, состоящих на диспансерном учете. Согласно приказа, пациенты с сахарным диабетом 2, 3 степени тяжести обеспечены следующими ЛС:

- метформин (в таблетированной форме), в том числе пролонгированного действия;
- гликлазидом, в том числе с модифицированным высвобождением;
- глимепиридом, линаглиптином, репаглинидом, канаглифлозином;
- лираглутидом, раствором для подкожного введения;
- лиофилизатом для приготовления раствора для инъекций;
- глюкагоном.

Для лечения инсулинозависимого сахарного диабета разной степени тяжести больные обеспечены инсулинами в картриджах или шприц-ручках. В виде растворов применяется инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин растворимый человеческого генно-инженерный, инсулин лизпро.

Также доступны суспензии, в частности, инсулин аспарт двухфазный в комбинации с инсулином средней продолжительности (смесь аналогов инсулина короткого и средней продолжительности действия), инсулин изофан человеческого генно-инженерный суточного действия (средний), инсулин двухфазный человеческого генно-инженерный, инсулин лизпро двухфазный в комбинации с инсулином средней продолжительности (смесь аналогов инсулина короткого и средней продолжительности действия).

Для пациентов, состоящих на диспансерном учете и получающих инсулины, закупаются следующие медицинские изделия: шприц-ручки, тест полосы для определения кетоновых тел в моче, одноразовые инсулиновые шприцы с маркировкой.

Тест полосы для определения глюкозы в крови распределены по трем категориям. Пациентам с сахарным диабетом на фоне интенсивной инсулинотерапии

предписан режим множественных инъекций инсулина (помповая инсулинотерапия), поэтому выдается 1 460 тест полос в год на одного пациента. Для лечения СД на фоне режима в две инъекции инсулина смешанного типа действия положено 730 тест полос в год на одного пациента. В третьей категории – с сахарным диабетом на фоне терапии базальным инсулином – должно быть 365 тест полос в год на одного пациента.

Таблица 1 – Динамика данных Информационной системы лекарственного обеспечения пациентов с сахарным диабетом по городу Алматы (за 5 лет)

Годы	Нозологии	Количество пациентов, нуждающихся в ЛС	Количество выписанных рецептов	Стоимость ЛС по выписанным рецептам	Количество пациентов, обеспеченных ЛС	Количество обеспеченных рецептов	Стоимость выданных по рецептам ЛС	Стоимость закупленных ЛС (на 1 пациента)
2015	Диабет сахарный. E10, E11-E14 (D)	23 903	176 499	368 657 888,50	23 572	168 623	354 926 106,30	15 057,11
2016	Диабет сахарный. E10, E11-E14 (D)	30 391	255 783	749 031 432,94	30 123	247 727	723 547 926,92	24 019,78
2017	Диабет сахарный. E10, E11-E14 (D)	33 835	387 065	2 032 341 775,82	33 148	352 260	1 864 944 358,90	56 261,14
2018	Диабет сахарный. E11, E10 (Приказ №666)	35 613	341 872	2 181 532 793,36	35 012	314 949	1 967 180 871,27	56 185,90
	Диабет сахарный. E10, E11-E14 (D)	9 141	22 908	133 882 542,87	8 794	21 829	126 386 849,97	14 371,94
2019	Диабет сахарный E11, E10 (Приказ 666)	35 278	350 171	2 335 048 663,29	35 237	341 164	2 272 385 851,27	64 488,63
	Диабет сахарный. E10, E11-E14 (D)	0	0	0,00	11	11	43 493,87	3 953,99
Итого		168 161	1 534 298	7 800 495 096,78	165 897	1 446 563	7 309 415 458,50	234 338,50

Таблица 2 – Динамика изменения количества больных сахарным диабетом, обеспеченных лекарственными средствами, и рецептов, по которым выданы требуемые медикаменты, в г. Алматы (за 5 лет)

Годы	Кол-во пациентов, получивших ЛС	Абсолютный прирост	Темпы роста в сравнении с 2019 г., в %	Темпы роста, в %	Кол-во обеспеченных рецептов на ЛС	Абсолютный прирост	Темпы роста в сравнении с 2019 г., в %	Темпы роста, в %
2015	23 572	-	-	-	168 623	-	-	-
2016	30 123	6 551,00	66,87	-33,13	247 727	79 104,00	49,42	-50,58
2017	33 148	3 025,00	85,46	-14,54	352 260	104 533,00	72,61	-27,39
2018	43 806	10 658,00	94,04	-5,96	336 778	-15 482,00	103,25	3,25
2019	35248	-8 558,00	124,28	24,28	341 175	4 397,00	98,71	-1,29
Средний показатель	33 179	2 919,00	110,58	10,58	289 313	43 138,00	-98,81	-198,81

Детям до 18 лет (к расходным материалам для вновь выявленных пациентов с сахарным диабетом 1 типа и пациентов с неисправными помпами) положены бесплатно помпы инсулиновые. Детям до 18 лет, ранее получившим инсулиновые помпы, выдается (согласно приказу) инфузионный набор и резервуар к помпам инсулиновым.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года №666 был издан в целях бесперебойного снабжения лекарствами льготных категорий больных во время внедрения в здравоохранение системы обязательного социального медицинского страхования. Государство гарантирует бесплатную медицинскую помощь, тем самым обеспечивая равноправие пациентов повсеместно в медицинских организациях Республики Казахстан. Также данный приказ является своеобразным «компасом» для определения приверженности к лечению пациентов, помогающий определить расходы на приобретение каждого лекарственного средства (по форме выпуска и дозировке) и и соответствующего медицинского изделия.

Отметим, что благодаря единой медицинской информационной системе на региональном уровне сформировано 16,3 млн электронных паспортов здоровья, что составляет 89% от общего количества обслуживаемого населения [7]. Однако, исходя от общего количества зарегистрированных диспансерных пациентов, рассчитывать необходимое количество лекарственных препаратов и расходных материалов индивидуально для каждого пациента должен лечащий врач, что гарантирует персонализированный подход к каждому из них. До 2018 года планирование расходов лекарственных средств и материалов медицинского назначения было централизованным. Теперь же врачи каждой медицинской организации рассчитывают количество пациентов и соответствующие рекомендации лечения для каждого из них. Информация необходима для контроля эффективности лечения со стороны администрации и фармакологов. В итоге формируется необходимая сумма средств местного бюджета на приобретение необходимых медикаментов для всех больных СД.

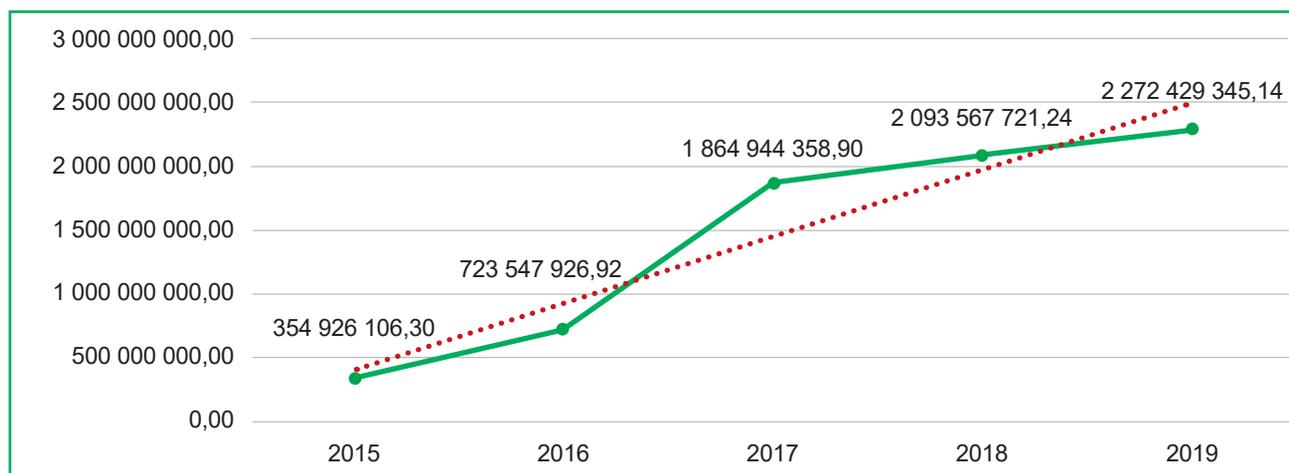


Рисунок 1 – Количество рецептов, обеспеченных ЛС (по сахарному диабету в г. Алматы за 5 лет), в тенге

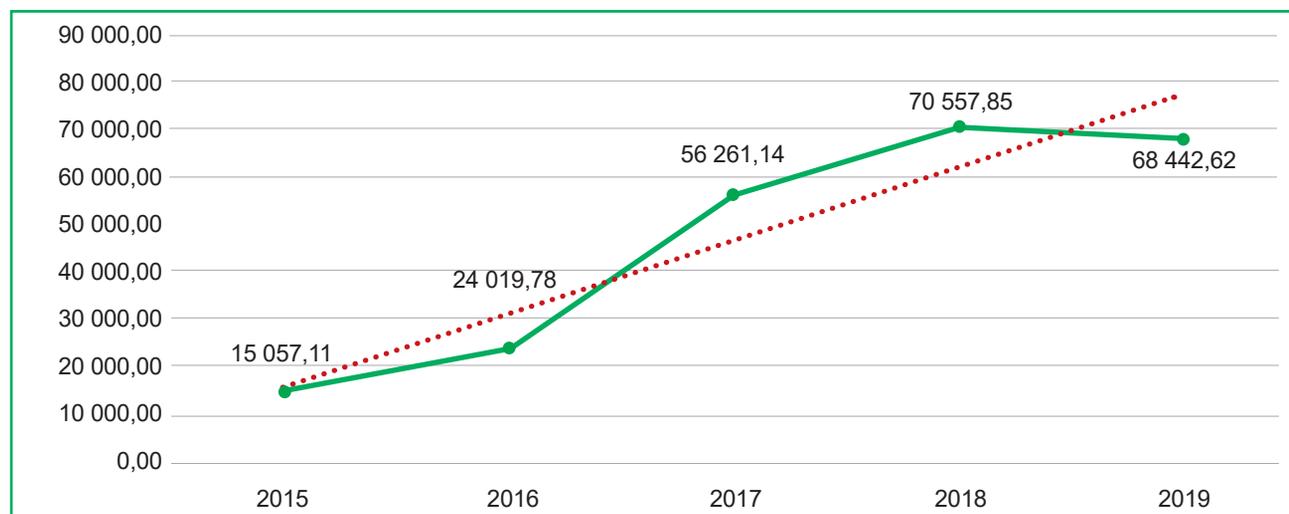


Рисунок 2 – Сумма средств, затраченных на обеспечение лекарственными препаратами из расчета на 1 пациента с сахарным диабетом 1 и 2 типов (по г. Алматы за 5 лет), в тенге

Количество пациентов в 2018 г. составило 43 806 человек, в 2019 г. – 35 248. Показатель отражает абсолютную скорость изменения динамики в сторону убыли (то есть 8 558 человек). Динамика по количеству пациентов, обеспеченных лекарственными средствами, показала прирост базисного и среднего показателей (за 5 лет) на 10,58% (рисунок 2). Максимальное значение базисного абсолютного прироста количества пациентов, обеспеченных лекарственными средствами, в 2018 году составило +10 658,00 человек. Средний абсолютный прирост, то есть обобщающий показатель изменения явления во времени в течение 5 лет, определяет увеличение количества пациентов на 2 919 человек. Интенсивность изменения темпа роста в сравнении с 2019 годом демонстрирует увеличение по сравнению с предыдущими, базисными, годами, что соответствует и среднему показателю. Средний темп роста за 5-летний период изменился на 110,58%.

Обозначенная цифра важна для выявления и описания долговременной тенденции развития, используется в качестве обобщенного показателя его интенсивности за длительный период времени.

Динамический ряд по количеству обеспеченных рецептов определил отрицательный темп прироста в среднем показателе (-198,81%). Базисный показатель темпа прироста показал наибольшую убыль в 2016 году (-50,58%), максимальный же рост отмечен в 2018 году (3,25%). Темп роста относительно показателей 2019 года показывает уменьшение уровня полученных данных текущего года по сравнению с предыду-

щими базисными годами, кроме 2018. В среднем, показатель темпа роста показывает убыль (до -198,81%). Максимальное значение базисного абсолютного прироста количества обеспеченных лекарствами рецептов зафиксировано в 2017 году (104 533,00 рецептурных бланков), средний абсолютный прирост обеспеченных ЛС за пять лет – 43 138,00 (рисунки 1,2).

В рассматриваемый нами период (2015-2019 гг.) прослеживается положительный абсолютный прирост количества рецептов, обеспеченных лекарственными препаратами для лечения сахарного диабета.

Количество пациентов в 2018 г. составило 43 806 человек, в 2019 г. – 35 248. Показатель отражает абсолютную скорость изменения динамики в сторону убыли (то есть 8 558 человек) Динамика по количеству пациентов, обеспеченных лекарственными средствами, показала прирост базисного и среднего показателей (за 5 лет) на 10,58% (рисунок 2). Максимальное значение базисного абсолютного прироста количества пациентов, обеспеченных лекарственными средствами, в 2018 году составило +10 658,00 пациентов. Средний абсолютный прирост, то есть обобщающий показатель изменения явления во времени в течение 5 лет, определяет увеличение количества пациентов на 2 919 человек.

Интенсивность изменения темпов роста в сравнении с 2019 годом показывает увеличение по сравнению с предыдущими, базисными годами, что соответствует и среднему показателю. Средний темп роста за 5-летний период изменился на 110,58%.

Таблица 3 – Рейтинг продукции стран производителей лекарственных средств и медицинских изделий для лечения СД, лидирующих по объемам продаж на казахстанском рынке

№	Страна производителя	Суммарная доля продаж, в %	Производитель	Торговые наименования продукции	Внутригрупповая доля продаж, в %
1	Германия	25,78	Sanofi-aventis	Лантус, Апидра, Инсуман	54,48
			Berlin-Chemie	Сиофор, Манинил	30,21
			Roche Diagnostics GmbH	Глюкометры и тест полоски АссуСheck и т.д	12,53
2	Дания	20,16	Novo Nordisk A/S	Левимир, НовоРапид, НовоМикс, Виктоза, Микстард, Протафан, Актрапид, НовоНорм	100
3	Италия	12,39	Elli Lilly Vostok S.A.	Хумалог	70,94
			Sanofi-aventis	Амарил	29,06
4	Казахстан	10,45	ТОО «Аксель и А»	Глюкометры и тест полоски АТСare	65
			ТОО «Глобал Фарм СП»		27
5	Франция	8,35	Takeda	Глюкофаж, Глюкованс	70,57
			Novo Nordisk A/S	Актрапид	16,08
			Elli Lilly Vostok S.A.	Хумулин, Хумалог	13,34

Данная цифра важна для выявления и описания долговременной тенденции развития, используется в качестве обобщенного показателя его интенсивности за длительный период времени.

Динамический ряд по количеству обеспеченных рецептов определил отрицательный темп прироста в среднем показателе (-198,81%). Базисный показатель темпа прироста подтверждает наибольшую убыль в 2016 году (-50,58%), максимальный же рост отмечен в 2018 году (3,25%). Темп роста относительно к 2019 году показывает уменьшение уровня полученных данных текущего года по сравнению с предыдущими базисными годами, кроме 2018. В среднем показатель темпа роста показывает убыль (до -198,81%). Максимальное значение базисного абсолютного прироста количества обеспеченных ЛС рецептов зафиксировано в 2017 году (104 533,00 рецептурных бланков), средний абсолютный прирост обеспеченных лекарствами за пять лет составил – 43 138,00 (рисунки 1,2).

В рассматриваемый нами период (2015-2019 гг.) прослеживается положительный абсолютный прирост суммы рецептов, обеспеченных жизненно важными лекарствами для лечения сахарного диабета.

Как видно из данных диаграммы на рисунке 2, до 2018 года наблюдается рост суммы обеспечения лекарственными препаратами (из расчета на 1 пациента с сахарным диабетом). В 2019 году, по сравнению с 2018 годом, идет снижение суммы обеспечения ЛП из расчета на 1 пациента. Однако количество рецептов, обеспеченных ЛП, в 2018 году достигло 336 778, а в 2019 г. – 341 175 бланков, из чего следует, что в 2019

году еще по 4 397 рецептам были выданы лекарства что свидетельствует о достаточном финансировании.

В ценовой политике приоритетна поддержка отечественных товаропроизводителей. Данный процесс осуществляется, в первую очередь, закупом лекарственных средств и медицинских изделий казахстанских производителей единым дистрибьютором (согласно статье 77 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения». [9]

Долгосрочные договоры поставки лекарств и медицинских изделий заключаются между единым дистрибьютором и отечественными товаропроизводителями сроком до 10 лет. Процедура осуществляется в соответствии с Постановлением Правительства Республики Казахстан от 30 октября 2009 года, за №1729 (глава 20).

Согласно договору, в установленный срок Поставщик обязуется реализовать представленный инвестиционный проект и начать поставку лекарственных средств и медицинских изделий. В рамках долгосрочного договора инвестиционный проект представляет собой строительство фармацевтического завода либо модернизацию уже имеющегося производства, открытие новой линии по выпуску лекарственных средств и медицинских изделий. [10]

По официальным данным ТОО «СК-Фармация», с 2009 по 2016 годы заключено 32 долгосрочных договора с 19 отечественными товаропроизводителями на поставку 813 наименований лекарственных средств. В 2017 году дополнительно заключено 25 долгосрочных договоров с 24 отечественными товаропроизводителями на поставку 868 позиций, из них 525 – лекарственные средства, 343 – медицинские изделия.

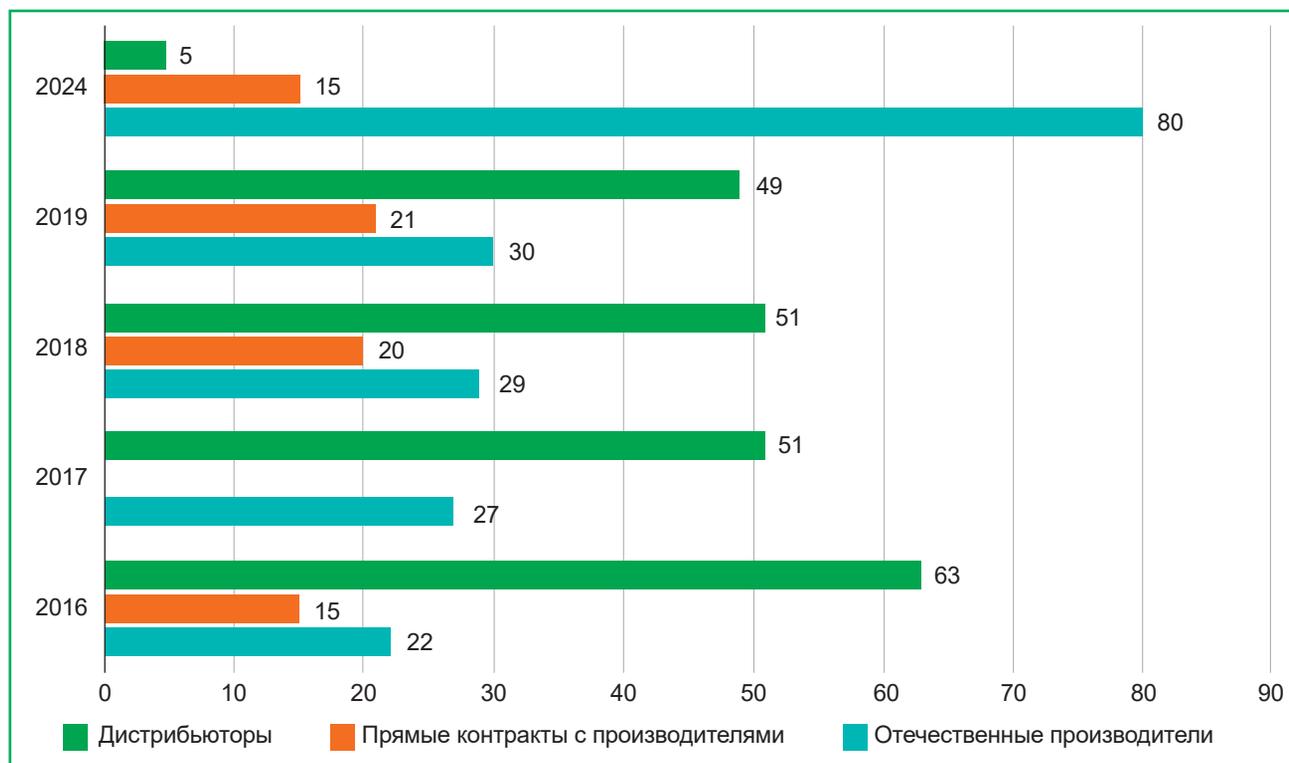


Рисунок 3 – Доля лекарственных средств отечественных товаропроизводителей и дистрибьюторов, приобретенных в рамках ГОБМП (2017-2024 гг.), в %

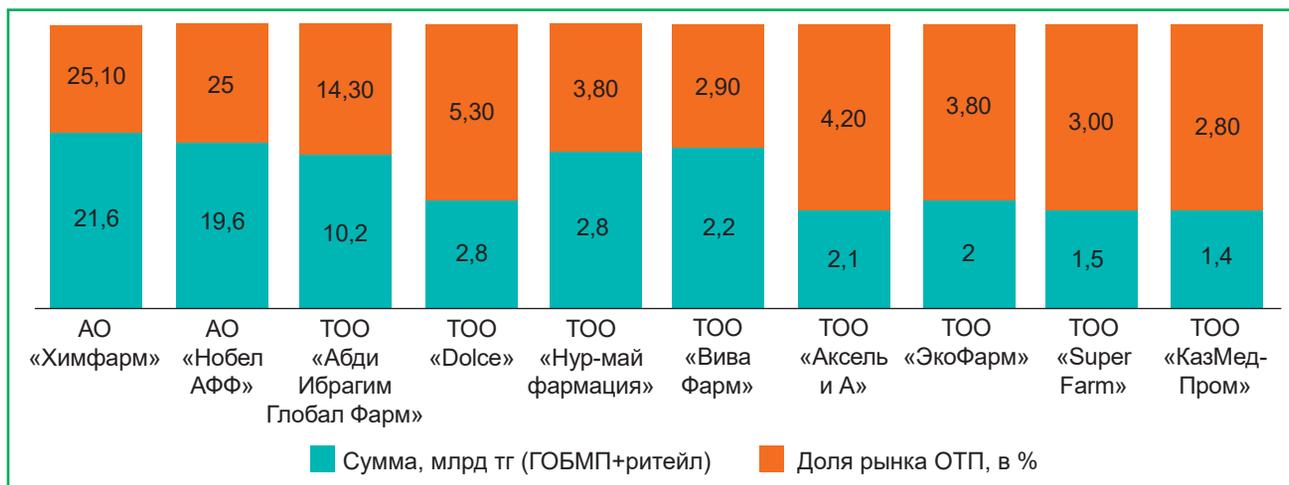


Рисунок 4 – Показатели продаж на региональном рынке казахстанских фармкомпаний, входящих в ТОП-10

На сегодняшний день действуют 64 долгосрочных договора, заключенных с 35 отечественными товаропроизводителями на поставку 3 812 видов товаров, из них 889 наименований – лекарственные средства, 2 923 приходится на медицинские изделия. [11]

Таким образом, 551 наименование лекарственных средств и медицинских изделий отечественного производства закупается государством (43% от общего количества ЛС и МИ, закупаемым ТОО «СК-Фармация»).

Как видно из статистических данных, рост доли отечественных товаропроизводителей в общем объеме закупки ЛС и МИ составил 50,5 млрд тт (30%). В то же время в инвестирование отечественной фармацевтической промышленности правительством вложено \$150 млн.

В республике для лечения и диагностики СД пациентам выдают бесплатные лекарства (в рамках ГОБМП), но больные могут и сами купить их в аптеках.

По объему продаж (42%) лидируют Сиофор, Диабетон, Глюкофаж, Амарил, Гликлада, Глюкованс в таблетках. Далее в рейтинге следующие ЛС:

- растворы для инъекций в картриджах (22,69%): Левемир, Хумалог, Новорапид, Актрапид, Хумулин;
- раствор для инъекций в шприц-ручке (16,03%): Лантус, Апидра;
- суспензия для инъекций в картриджах (9,31%): Хумалог, Инсуман, Микстард, Хумулин, Протафан;
- суспензия для инъекций в шприц-ручке (5,23%): НовоМикс.

Часть препаратов представлена в разных лекарственных формах. [12]

По данным Vi-ORTIS Group Consulting, объем казахстанского аптечного рынка по лекарственным средствам и медицинским изделиям в 2016 году составил \$43,5 млн, то есть 4,5 млн упаковок. Аптечный список препаратов для лечения и диагностики сахарного диабета представлен 200 брендами и 12 торговыми наименованиями от 40 производителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного следует, что централизованный закуп лекарственных средств и медицин-

ских изделий в рамках ГОБМП и под контролем государства существенно снижает их закупочную стоимость.

Одним из главных трендов казахстанского общественного здравоохранения является укрепление здоровья детей, подростков и молодежи посредством предупреждения заболеваний, оказания своевременной медицинской помощи и реабилитации с учетом лучшей международной практики и повышения солидарной ответственности врачей и пациентов для контроля последних за состоянием собственного здоровья. В целом, текущий ущерб, наносимый неинфекционными заболеваниями экономике РК, составляет 2,3 трлн тенге в год, что эквивалентно 4,5% годового валового внутреннего продукта страны за 2017 год.

Комплексная медицинская информационная система для автоматизации лечебно-профилактических учреждений и соответствующие приказы совершенствуют эффективный контроль над расходами в сфере здравоохранения и способствуют стандартизации клинической деятельности, предлагая наименее затратный алгоритм развития персонализированной медицины.

ВЫВОДЫ

На основании вышеизложенного нами был сделан ряд выводов.

В городе Алматы количество пациентов с сахарным диабетом, обеспеченных лекарственными средствами, в 2018 г. составило 43 806, в 2019 – 35 248 человек, абсолютная скорость изменения ряда динамики в сторону убыли составила 8 558 человек. Средний темп прироста показывает, что уровень динамического ряда в среднем за 5 лет изменился на 10,58%.

В 2019 году (по сравнению с 2018 годом) сумма затрат на обеспечение ЛП из расчета на 1 пациента, уменьшилась. Количество выданных рецептурных лекарств в 2018 году составило 336 778, а в 2019 году – 341 175 упаковок. То есть в 2019 году количество выданных большим рецептурных препаратов увеличилось на 4 397 упаковок. С 2015 по 2019 годы отмечен положительный абсолютный прирост суммы рецептурных ЛП большим сахарным диабетом, купленных в рам-

ках ГОБМП. В числе ТОП-10 производителей ЛС данной группы отечественные производители по объему продаж на местном рынке занимают четвертое место.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖУЗЕНОВА М.А.¹,

¹Қазақстан медицина университеті

«ҚДСЖМ», Алматы қ.

АЛМАТЫ ҚАЛАСЫ ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ СЕКТОРЫНДА ҚАНТ ДИАБЕТИ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ДӘРІЛІК ЗАТТАРҒА ҚОЛЖЕТІМДІЛІГІ

Қант диабеті бойынша тіркелген Диспансерлік топ науқастарының дәрілік заттармен қамтамасыз етілуі ҚР ДСМ тиісті бұйрықтарымен және ДДҰ ұсыным дарымен мемлекеттік деңгейде бақыланады. Айтылған жағдайлардың сақталуы барысында, халықтың өмір сүру ұзақтығы 75 жасқа дейін өсуі және диабеттен мезгілсіз өлім-жітім деңгейінің 15,43% дейін төмендеуі күтіледі.

Түйін сөздер: дәрілік заттардың қолжетімділігі, инсулин, метформин, сульфаниламочевина, дәрі-дәрмек-

пен қамтамасыз етудің ақпараттық жүйесі, қант диабеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы.

SUMMARY

ZHUZENOVA M.¹,

¹Kazakhstan medical university «KSPH», Almaty c.

AVAILABILITY OF MEDICATIONS FOR PATIENTS WITH DIABETES IN THE PUBLIC HEALTH SECTOR OF ALMATY

The availability of medications for attached patients in the dispensary group diabetes mellitus is controlled at the State level with the relevant orders of the Ministry of health of the Republic of Kazakhstan and WHO recommendations. If these conditions are met, the population's life expectancy is expected to increase to 75 years and the risk of premature death from diabetes is expected to decrease to 15.43%.

Keywords: availability of medications, insulin, Metformin, sulfonamide, MedicationProvisions information system, diabetes mellitus, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

Литература:

1. Проблема доступности лекарственных средств. / Мнушко З.Н., Тиманюк И.В. – Провизор. – 2006. – №11. – С. 32-36.
2. Чупанда Е.Е., Куролап М.С. Анализ экономической доступности лекарственных препаратов для лечения глаукомы на фармацевтическом рынке Воронежской области. – Научные ведомости. Серия «Медицина». – Фармация. – 2012. – №10 (129). – Выпуск 18. – С 191-196.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 21 мая 2015 года №367 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для окружающих». [Электронный ресурс]: <http://adilet.zan.kz/rus>.
4. Профили сахарного диабета в странах, 2016. Бюллетень ВОЗ. [Электронный ресурс]: <https://www.who.int/ru>.
5. Касымова Г.П., Жузенова М.А. Половозрастная распространенность сахарного диабета 2 типа по г. Алматы. – Вестник КазНМУ. – 2020. – №2. – С. 120-126.
6. Касымова Г.П., Жузенова М.А. Анализ первичной заболеваемости сахарным диабетом 2 типа населения города Алматы. – Медицина. – 2020 – №03(213). – С. 24-28.
7. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы. [Электронный ресурс]: <http://adilet.zan.kz/rus/docs>.
8. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 29 августа 2017 года №666 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, медицинскими изделиями и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне». [Электронный ресурс]: <http://adilet.zan.kz/rus/docs>.
9. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системы здравоохранения» статья 77. [Электронный ресурс]: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1700015382>.
10. Постановление Правительства РК от 30 октября 2009 года №1729 «Об утверждении Правил организации и проведения закупок лекарственных средств и медицинских изделий, фармацевтических услуг». [Электронный ресурс]: <http://adilet.zan.kz/rus>.
11. Динамика закупок единого дистрибьютора у отечественных товаропроизводителей за период с 2010 по 2019 годы. – веб-портал «СК-Фармация». [Электронный ресурс]: <https://sk-pharmacy.kz/>.
12. Динислам О. Сахарный диабет: обзор фармацевтического рынка Казахстана ЛС и ИМН за 2016 год. – Казахстанский фармацевтический вестник. – 2016 г. – №22 (505). – С.2-3.



Уважаемые рекламодатели и авторы!

Информацию о размещении рекламных модулей и PR-материалов в журнале «Фармация Казахстана», а также на сайте издания, прайс-лист, контакты редакции, сведения о журнале и условиях публикации материалов для авторов смотрите на электронном ресурсе www.pharmkaz.kz.

Контакты сотрудников редакции для рекламодателей, авторов и организаций-подписчиков: 8 (727) 273 03 73, 8 (747) 373 16 17.

МРНТИ: 76.33.43

ДЕРЯБИН П.Н.¹,¹Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий, г. Нур-Султан

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СТРАНЫ

Биологическая безопасность страны – это, прежде всего, предупреждение возникновения, распространения и последующая ликвидация опасных инфекций, которые могут представлять серьезную опасность для жизни и здоровья граждан страны, оказать отрицательное влияние на экономику и политические процессы в государстве, его национальную безопасность, что и наблюдается сейчас в связи с пандемией, вызванной COVID-19.

АННОТАЦИЯ

В публикации дано разъяснение определения «Биологическая безопасность страны». Проанализированы основные факторы (наличие природных очагов опасных инфекций, завоз опасных и экзотических патогенов, аварии на биологически опасных объектах и биотерроризм), влияющие на биологическую безопасность республики. Дан анализ роли специфической иммунопрофилактики (вакцинации) в обеспечении биологической безопасности. Приведены сведения о производимых в мире вакцинах против опасных инфекций, освещены основные направления их совершенствования.

Проведенный анализ регистрации и производства вакцин показал, что в Казахстане зарегистрированы лишь вакцины против вирусного клещевого энцефалита и бешенства. В республике производится лишь одна вакцина против чумы, которая сейчас находится на перерегистрации. Не зарегистрированы в РК вакцины против туляремии, сибирской язвы, холеры, бруцеллеза. Практически не ведутся научные исследования по разработке вакцин. Лишь две вакцины против гриппа, разработанные в НЦПББ, проходят клиническую апробацию. Такая ситуация может отрицательно сказаться на биологической безопасности страны в случае эпидемических осложнений.



Ключевые слова: вакцина, вакцинопрофилактика, биологическая безопасность, особо опасные, зоонозные и природно-очаговые инфекции.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Долгое время инфекционные заболевания были основной причиной смерти людей. Эпидемии чумы, натуральной оспы, опасных лихорадок уносили миллионы человеческих жизней. Исчезали города и целые государства. Сегодня человечество достигло серьезных успехов в борьбе с инфекционными болезнями. Они уже давно потеряли пальму первенства среди причин смерти людей. Но сражение не закончено, возникают новые инфекции, активизируются старые, хорошо известные, которые по-прежнему уносят тысячи, десятки тысяч человеческих жизней. Эпидемии опасных инфекций могут разрушить экономику, повлиять на политические процессы, особенно если страны относятся к группе развивающихся. Достаточно вспомнить недавнюю эпидемию холеры на Гаити, лихорадки Эбола в Африке. Так, пандемическое распространение COVID-19 для большинства людей и стран стало неожиданностью, хотя возбудители этого рода вирусов были известны давно, и инфекция с респираторным компонентом неоднократно проявляла себя поражением тех или иных представителей животного мира.

К факторам, влияющим на биологическую безопасность страны, представляющим наибольшую опасность, можно отнести:

- наличие на территории страны природных очагов (естественных резервуаров) патогенных микроорганизмов и вирусов;
- возможность аварий на биологически опасных объектах;
- завоз возбудителей опасных инфекционных заболеваний, в том числе экзотических, для данной страны;
- возможность биотеррористических актов, то есть терроризма с использованием опасных биологических агентов.

Так, недооценка ситуации, затянувшийся процесс принятия решений на государственном уровне и привели к лидерству Италии, Франции, Испании, Великобритании по заболеваемости COVID-19 в марте-апреля 2020 г. [5]

Все мы помним рассылку по почте писем со спорами сибирской язвы после террористических актов 11 сентября 2001 года в Нью-Йорке, ставших причиной гибели людей, вызвавшую серьезную панику среди населения [2]. С большей или меньшей вероятностью попытки дестабилизации обстановки в разных странах, в том числе в Казахстане, вследствие использования опасных патогенов могут повторяться. [3]

Увеличивающееся количество поездок граждан Казахстана за рубеж, в том числе в страны с неблагоприятной эпидемической обстановкой, посещение нашей страны гражданами других государств, завоз скота, импорт овощей, фруктов и других биологических продуктов могут стать причиной проникновения в Казахстан возбудителей опасных инфекционных заболеваний. В Казахстане ежегодно регистрируются завозные случаи заболеваний лихорадкой Денге, в первую очередь, нашими туристами, отдохнувшими в странах Юго-Восточной Азии. Имеются случаи завоза скота, большого сибирской язвой, или мяса животных, болевших этой инфекцией. Реально сохраняется возможность завоза холеры из стран Африки, Индокитая, Карибского региона, особенно из Гаити.

Имеются на территории Казахстана и биологически опасные объекты. В первую очередь, к ним можно отнести Научный центр проблем биологической безопасности МОН РК в поселке Отар Гвардейского района Жамбылской области и Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айкимбаева Комитета по защите прав потребителей МНЭ РК. Но, нужно отдать должное, эти организации имеют современную систему предотвращения выброса опасных патогенов даже в случае возникновения аварийных ситуаций в результате катастроф как техногенного, так и природного характера, так как на них внедрены системы управления рисками на опасных биологических объектах. [4]

Наибольшую опасность для биологической безопасности Казахстана представляет наличие большого количества природных очагов опасных инфекционных забо-

леваний [5]. На первом месте, конечно, природные очаги чумы. При распаде СССР Казахстану достался 51% всех природных очагов чумы Советского Союза, сегодня занимающих около 41% территории Казахстана. [1]

Особую опасность представляют природные очаги Конго-крымской геморрагической лихорадки в трех областях Южного Казахстана, где ежегодно регистрируются случаи этого смертельно опасного заболевания среди людей. [6]

Уровень заболеваемости именно этими двумя инфекциями был использован в государственной программе «Саламатты Қазақстан», как индикатор эпидемического благополучия страны. 12 областей Казахстана, за исключением Туркестанской и Мангистауской областей, имеют природные очаги туляремии. [7]

В Казахстане зарегистрировано и паспортизировано почти 1 795 стационарно неблагоприятных по сибирской язве населенных пунктов (СНП), 2 690 очагов [8,9].

В южных и юго-восточных областях стабильно отмечается очень высокий уровень заболеваемости людей и скота бруцеллезом [5].

На севере ЗКО имеется природный очаг геморрагической лихорадки с почечным синдромом, охватывающий и соседние районы Актюбинской области. Природные очаги вирусного клещевого энцефалита имеются в семи регионах республики, в трех из них ежегодно регистрируются заболевания среди людей [10].

Ежегодно в Казахстане официально фиксируются заболевания людей бешенством, особо опасным и на 100 процентов летальным заболеванием, которым люди заражаются от укуса больных бешенством животных (собак, лис, енотовидных собак и т.д.). Больные бешенством животные регистрируются практически на всей территории Казахстана. И это далеко не полный перечень опасных инфекций, имеющих природные очаги в РК. [11]

Биологическая безопасность страны обеспечивается мерами политического, организационного, правового, научного, экономического, медицинского, оперативного, информационного, прогностического и образовательного характера.

Среди медицинских мер, обеспечивающих профилактику возникновения и распространения опасных инфекций, одним из важнейших направлений является профилактика (иммунизация и вакцинация людей). Среди всех достижений медицины в области охраны здоровья и жизни людей на первое место можно поставить победу над натуральной оспой. В 1979 году ВОЗ объявила об элиминации этого возбудителя из человеческой популяции, достигнутой благодаря массовой (можно сказать, что сплошной) вакцинации населения Земли против этой страшной инфекции, уносившей миллионы жизней. Благодаря профилактической вакцинации населения в Казахстане уже более 10 лет не регистрируется заболеваемости полиомиелитом. Заболеваемость дифтерией, коклюшем и корью снижена до спорадической.

Наличие вакцин против особо опасных инфекций имеет стратегическое значение для поддержания биологической безопасности страны.

РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ВАКЦИН

Разработка и производство вакцин для профилактики ООИ ведется в соответствии с международными требованиями ВОЗ, касающихся, в первую очередь, их безопасности и специфической активности, соблюдения правил надлежащей производственной практики (GMP) и государственного контроля [12,13]. В таблице 1 приведены основные вакцины против ООИ, разработанные и лицензированные для производства.

Разработка вакцин, в том числе против опасных инфекций, продолжается. При этом используются как традиционные технологии их производства, так и новые (например, против ко-вируса в разных странах), связанные с использованием последних научных достижений в области иммунологии, генетики, микробиологии, биотехнологии, машино- и приборостроения, компьютерных технологий [12,14].

Для профилактики чумы разрабатываются новые химические вакцины, вакцины с использованием рекомбинантных белков, живые вакцины на основе генномодифицированных бактерий, антиидиотипические и другие вакцины. Разработка вакцин против сибирской язвы включает, в первую очередь, получение рекомбинантных вакцин [15]. Идет поиск и получение новых штаммов для создания новых живых туляремийных вакцин [12].

В конце 2015 г. – начале 2016 г. в ряде стран была зарегистрирована первая вакцина против Денге – Dengvaxia (CYD-TDV) компании Sanofi Pasteur – для людей в возрасте 9-45 лет, проживающих в эндемических районах [16]. Достигнут значительный прогресс в разработке других вакцин против Денге/тяжелой Денге. Три 4-валентные живые аттенуированные вакцины находятся в стадии разработки на II и III этапах клинических испытаний и еще 3 вакцины (на основе субъединичных, ДНК и очищенных инактивированных вирусных платформ) находятся на более ранних стадиях клинической разработки. Особый интерес представляют разработки для получения вакцины против ККГЛ.

Таблица 1 – Перечень основных вакцин, производимых для профилактики ООИ

Инфекция	Вакцина	Страна производителя
Чума	Чумная живая сухая (штамм EV, линии НИИЭГ)	Россия, Казахстан
	Чумная живая (таблетки)	Россия
	Чумная живая из аттенуированного штамма Харбин	Индонезия
	Жидкая инактивированная I.P.	Индия
	Чумная формализованная корпускулярная USP	США (снята с производства в 1998 г.)
Сибирская язва	Сибиреязвенная живая сухая для накожного и скарификационного применения	Россия
	Сибиреязвенная комбинированная жидкая и сухая для подкожного применения (СТИ+ПА)	Россия
	Сибиреязвенная, сорбированная на гидроокиси алюминия ПА-вакцина (AVA)	США
	Сибиреязвенная, сорбированная на квасцах вакцина из ПА штамма Stern 34 F2	Англия
Туляремия	Туляремийная живая сухая из штамма F.tularensis 15 НИИЭГ	Россия
Бруцеллез	Бруцеллезная живая сухая из штамма B.abortus 19 VA	Россия
	Бруцеллезная химическая жидкая	Россия
Холера	Холерная живая оральная CVD-103 Hg R	Швейцария
	Холерная цельноклеточная убитая WS	Вьетнам
	Холерная для перорального применения WS/rBs (убитые клетки V.cholerae 56g Инаба+В субъединица ХТ)	Швеция
	Холерная сухая и жидкая (холеро-ген-анатоксин+О-антиген)	Россия
	Холерная бивалентная таблетированная	Россия
Конго-крымская геморрагическая лихорадка	Вакцина против КГЛ (цельновирсионная, инактивированная на основе штамма V42/81)	Болгария
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	Нет	
Лихорадка Денге	Вакцина против Денге (Dengvaxia (CYD-TDV))	Франция (Sanofi Pasteur)
Бешенство	Антирабические вакцины культуральные (КОКАВ и ряд других)	Россия, Франция, Индия, Китай

Таблица 1 – Перечень основных вакцин, производимых для профилактики ООИ

Инфекция	Количество вакцин с действующим РУ**	Страна производителя
Вирусный гепатит В	7	Бельгия, Франция, США, Израиль
Туберкулез	1	Япония
Полиомиелит	3	Россия, Франция
Коклюш, дифтерия, столбняк	11	Бельгия, Франция, Индия, Россия
Корь, краснуха, паротит	5	Россия, Бельгия, Индия, США
Вирус папилломы человека	4	США, Бельгия
Ротавирусная инфекция	3	США, Бельгия
Клещевой энцефалит	6	Россия, Чехия
Синегнойная инфекция	1	Польша
Менингококковая инфекция	2	Бельгия
Вирус зостер	1	США
Гонококковая инфекция	1	Россия
Грипп	4	Франция, Россия, Китай, Нидерланды
Бешенство	4	Россия, Китай, Индия
Вирусный гепатит А	5	Бельгия, Израиль
Пневмококковая инфекция	3	США, Ирландия, Бельгия
Ветряная оспа	2	Бельгия, США

Примечания: * – учтены только вакцины, имеющие действующее регистрационное удостоверение; ** РУ – регистрационные удостоверения

До сих пор эта вакцина производится и применяется только в Болгарии [17, 18]. В марте 2014 года опубликовано сообщение английских исследователей о получении векторной вакцины против ККГЛ, показавшей 100-процентный протективный эффект на модели ККГЛ-инфекции на мышах линии A129 (IFN α / β R $^{-/-}$) и 129Sv/Ev [19]. Имеется информация о создании ДНК-вакцины против ККГЛ в России.

В Государственном реестре РК на 21 декабря 2016 года имелось 239 наименований различных вакцин, но лишь у 63 из них были в наличии действующие регистрационные удостоверения (таблицы 1,2).

Как видно из таблицы 2, из вакцин против перечисленных выше опасных инфекций, имеющих природные очаги на территории Казахстана, и опасных инфекций, которые реально, с большой долей вероятно-

сти, могут быть занесены на территорию, в Государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан с действующим регистрационным удостоверением (РУ) присутствуют только вакцины против клещевого энцефалита и бешенства.

РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ВАКЦИН В КАЗАХСТАНЕ

В Казахстане производится лишь одна живая чумная вакцина на основе штамма EV линии НИИЭГ в Казахском научном центре карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айкимбаева, которая находится на перерегистрации, действие ее РУ закончилось в сентябре 2016 года.

В РК не зарегистрированы вакцины против туляремии и сибирской язвы. Во времена СССР и после его распада проведение мероприятий по иммунопрофилактике в значительной мере способствовало стабилизации эпидемической ситуации по туляремии и сибирской язве. И в настоящее время в системе эпиднадзора за этими инфекциями предусмотрена вакцинация спецконтингентов. Только есть ряд вопросов: какие вакцины используются для этой цели, каким образом они попадают в Казахстан, кто оценивает, несет ответственность за их качество и проводится ли вакцинация? Нет в Государственном реестре вакцин против ККГЛ, холеры, бруцеллеза.

В Казахстане практически не ведутся научно-исследовательские работы по получению новых вакцин, в том числе для профилактики особо опасных инфекций. Лишь две гриппозные вакцины, разработанные в НИИ ПББ (Жамбыльская область, Отар), проходят клиническую апробацию. Не развивается и материально-техническая база по производству отечественных вакцин.

Отсутствие регистрации вакцин, особенно отечественного производства, против особо опасных инфекций отрицательно влияет на уровень биологической безопасности страны. В случае возникновения эпидемических осложнений внутри республики и за ее пределами придется срочно закупать для Казахстана необходимые вакцины. Но такой экстренный завоз вакцин не позволит провести всестороннюю оценку их безопасности и эффективности, как это делается при регистрации таких препаратов в обычном, принятом в Казахстане, порядке. Кроме того, если в эпидемию или пандемию той или иной инфекции (например, гриппа) будут вовлечены страны производителей соответствующих вакцин, то, в первую очередь, они будут обеспечивать внутренние потребности, которые в этом случае могут значительно возрасти. А внешним потребителям останется ждать, хватит ли нужных вакцин и на их долю.

Поэтому вопрос обеспечения населения, санитарно-эпидемиологической службы, организаций здравоохранения вакцинными препаратами для профилактики инфекционных заболеваний, в первую очередь, особо опасных инфекций, имеет важное стратегическое значение для обеспечения биологической безопасности РК.

Вопрос этот должен решаться комплексно, включая своевременную регистрацию вакцин, проведение научных исследований по их разработке и организацию их производства.

SUMMARY DERYABIN P.N.¹,

¹National Center for of examination
of medicines, medical items and medical products,
Nur-Sultan c.

VACCINATION AND BIO-SECURITY OF THE COUNTRY

The definition of the national biological security concept has been defined. Analyzed the main factors (presence of natural foci of dangerous infections, delivery of dangerous and exotic pathogens, the accident at the biohazard sites and bioterrorism), affecting the biological security of

the country. The analysis of the role of vaccination in biological security has been implemented.

The data about vaccines against dangerous infections are manufactured in the world and highlights the main directions of their improvement. The analysis of registration and manufacturing showed that in Kazakhstan has registered vaccines against the viral tick-borne encephalitis and rabies. Kazakhstan has manufactured only one vaccine against plague that is now on the re-registration. Are not registered in Kazakhstan vaccines against tularemia, anthrax, cholera, brucellosis.

Research work on vaccine in Kazakhstan is not carried out. Only two vaccines against flu are in clinical approbation. Such situation can affect negatively on biological security in the case of epidemic complications. This may adversely affect the biological security of the country in the case of epidemic complications.

Keywords: vaccine, vaccine, biological safety, especially dangerous and zoonotic natural focal infections.

Литература:

1. Бекенов Ж.Е., Айкимбаев А.М., Лухнова Л.Ю. Угроза завоза и распространения особо опасных инфекций. – Медицина. – 2015 – №11 (161) – С. 75-82.
2. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы – М.: Интерсэн, 2002, 384 с.
3. Сыздыков М.С., Атшабар Б.Б., Сансызбай А.Р., и др. Практическое руководство по мерам реагирования на акты биотерроризма. – Алматы, 2013, 119 с.
4. Некрасова Л.Е., Жолшоринов А.Ж., Мека-Меченко Т.В. и др. Внедрение системы управления рисками на опасных биологических объектах Казахстана (Руководство для практических работников). – Алматы, 2012, 230 с.
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Боева Е.В., Трофимова Т.Н., Ястребова Е.Б., Багненко С.Ф. Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 4. Осознание эпидемического процесса и организация помощи больным. [Электронный ресурс]: <https://www.1spbmgmu.ru/>.
6. Nurmahanov T., Sansyzbaev Y., Atshabar B., Deryabin P. et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Kazakhstan (1948-2013). – International Journal of Infectious Diseases 38 (2015) e19-e23. [Electronic resource]: www.elsevier.com/locate/ijid.
7. Избанова У.А. Использование современных информационных технологий в эпиднадзоре за туляремией. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Алматы, 2010.
8. Лухнова Л.Ю., Пазылов Е.К., Мека-Меченко Т.В., Сармантаева А.Б., Избанова У.А., Мырзабеков А.М., Тулеуов А.М., Оспанова Г.М. Анализ эпизоотического и эпидемического процессов по сибирской язве в Казахстане в 2002–2012. – Жизнь без опасностей – здоровье – профилактика – долголетие. – Том 8, №2. – 2013. – С. 66-71.
9. Лухнова Л.Ю., Жолшаринов А.Ж., Мека-Меченко Т. В., Пазылов Е. К., Сущих В.Ю., Некрасова Л.Е., Сармантаева А.Б., Избанова У.А. и др. Географические координаты стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов в Республике Казахстан. – Окружающая среда и здоровье населения. – №2. – 2014 г. – С. 18-26.
10. Deryabin P.N., Ospanov K.S., Ospanov B.K., Shapieva Zh.Zh. Epidemiology and laboratory diagnostic of TBE in Kazakhstan // TBE: Awareness and Protection // The Impact of Epidemiology, Changing Lifestyle and Environmental Factors. // 12th ISW-TBE 2010, Vienna, January 28th-29th. [Electronic resource]: www.isw-tbe.info. 12th ISW-TBE 2010.
11. Атшабар Б.Б., Дерябин П.Н., Мека-Меченко Т.В. и др. Ситуация по особо опасным и некоторым зоонозным инфекциям в Республике Казахстан в 2009 году. // Актуальные проблемы предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения государств-участников СНГ: Матер. X Междоударственной суд. научно-практ. конференции. – Ставрополь. – 2010. – С. 16-17.
12. Кутырев В.В., Девдариани З.Л., Саяпина Л.В. Современное состояние научных исследований в области вакцинопрофилактики особо опасных бактериальных инфекций – Проблемы особо опасных инфекций, 2006, вып. 92, с.18-24.
13. Медуницын Н.В. Вакцинология – М.: Триада-Х, 2004, 448 с.
14. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 608 с.
15. Севских Г.А. История развития вакцинопрофилактики сибирской язвы. – Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №8 (1). – С. 328-333.
16. Денге и тяжелая Денге. – ВОЗ. Информационный бюллетень №117, май 2015.
17. Vaccine against CCHF virus. Problems in Infectious and Parasitic Disease., 2009, v. 37, p. 7-8.
18. Congo-Crimean Hemorrhagic fever-prophylaxis and treatment (in Bulgarian), Contemporary Medicine, 2001, v. 42: p. 54-60.
19. K.R. Buttigieg, S.D. Dowall, S. Findlay-Wilson, et all. A novel vaccine against Crimean-Congo Haemorrhagic fever protects 100% of animals against lethal challenge in mouse model – PLOS ONE, march 2014, v. 9, issue 3, e91516, p. 1-14. [Electronic resource]: www.plosone.org.
20. Nekrasova L.E., ZHolschorinov A.ZH., Meka-Mechenko T.V. i dr. Vnedrenie sistemy upravleniya riskami na opasnyh biologicheskikh ob"ektah Kazahstana (rukovodstvo dlya prakticheskikh rabotnikov). – Almaty, 2012, 230 s.
21. Atlas rasprostraneniya osobo opasnyh infekcij v Respublike Kazahstan. / Pod red. L.A. Burdelova. – Almaty, 2012, 232 s.
22. Nurmahanov T., Sansyzbaev Y., Atshabar B., Deryabin P. et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Kazakhstan (1948-2013) // International Journal of Infectious Diseases 38 (2015) e19-e23. [Electronic resource]: <http://www.elsevier.com/locate/ijid>

ХИМИО- И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ МОЗГА

Несмотря на достаточно агрессивную лечебную тактику, средняя продолжительность жизни больных со злокачественными глиомами мозга составляет 14 месяцев. Лучевая терапия является неотъемлемой частью комбинированного лечения, но зачастую не оказывает летального эффекта на резистентные опухолевые клетки. В связи с чем в последние десятилетия ведется активный поиск новых подходов к лечению злокачественных глиом, в том числе с применением химиотерапевтических препаратов.



АННОТАЦИЯ

Контролируемое исследование проведено на 65 больных с установленными злокачественными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. В зависимости от методики высокотехнологичной лучевой терапии больные были разделены на две группы. Проводилась одновременная химиотерапия и 3D-конформная или интенсивно-модулированная лучевая терапия.

Применение высокотехнологичной лучевой терапии с мегавольтажной и киловольтажной визуализацией позволило значительно повысить точность позиционирования пациента, тем самым оптимально реализовав дозиметрический план облучения.

Ключевые слова: злокачественные глиомы головного мозга, 3D-конформная лучевая терапия, интенсивно-модулированная лучевая терапия, химиотерапия, темозоломид, ЗГГМ, качество жизни.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения злокачественных глиом головного мозга (ЗГГМ) по-прежнему актуальна, что обусловлено, прежде всего, повсеместным ростом нейроонкологических заболеваний вкупе с низкими показателями выживаемости [1]. По данным GLOBACAN за 2018 год, количество случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями ЦНС и смертность от них по всему миру составила 296 851 (3,5‰) и 241 037 (2,8‰) соответственно. В общей структуре заболеваемости и смертности глиом эти показатели соответствовали 1,6% и 2,5%. [1]

В 2018 г. в Республике Казахстан численность больных с опухолями ЦНС составила 812 (4,6‰), а умерших от этого вида заболевания – 385 (2,1‰) человек соответственно [2]. Отметим, что 95% от общего количества случаев – результат опухоли головного мозга (ОГМ) и мозговых оболочек (МО). [3,4]

При проведении лучевой терапии (ЛТ) ионизирующее излучение нарушает деление клеток опухоли, что позволяет добиться замедления или прекращения ее роста. Однако следует учитывать, что помимо опухоли большую дозу радиации получают и здоровые ткани, расположенные в непосредственной близости от новообразования. Поэтому основной проблемой в ЛТ по-прежнему остается поиск оптимального варианта, при котором опухоль получала бы наибольшую дозу ионизирующего излучения, а окружающие её нормальные ткани и органы – минимальную. [5]

Решением данной проблемы может стать внедрение высокотехнологичных методик лучевой терапии (ЛТ), так как 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT), интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT), лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT) с использованием многолепестковых коллиматоров современных линейных ускорителей. Данные методики облучения позволяют подвести к опухоли максимально допустимые дозы радиации при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. [6,7]

Проблема одновременного использования лучевой и химиотерапии (ХТ) при ЗН ЦНС пока изучена мало. Нет исследований относительно возможного их синергизма при цитотоксическом воздействии [8,9]. Одним из способов улучшения результатов лечения ЗГГМ остается синхронное проведение ХТ темозаломидом (ТЗМ) с облучением. Однако результаты единовременного применения химио- и лучевой терапии ЗГГМ пока остаются неутешительными, что и обуславливает поиск новых и эффективных мер по усилению лучевого и лекарственного воздействия в процессе лечения онкологических больных. [11]

ЦЕЛЬ

Исходя из актуальности темы, нами определена цель исследования, а именно поиск наиболее эффективных вариантов применения имеющихся в арсенале средств для лечения злокачественных глиом головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контролируемое исследование (12.2016-12.2019 г.) проводилось с участием 65 больных ЗГГМ (С71 по МКБ-10), проходивших в послеоперационном периоде курс химио- и лучевой лечения. Мужчин в исследуемой

группе было 38 (58,4%), женщин – 27 (41,5%), средний возраст варьировал в пределах 34,5±6,7 лет. Оперативное лечение в объеме тотального удаления опухоли проведено у 19 (29,2%) больных. 46 (70,8%) пациентам проводилось субтотальное (частичное) удаление опухоли в пределах анатомической дозволённости. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован в соответствии с международной гистологической классификацией WHO 2007 [18]. Мультиформная глиобластома (GIV) диагностирована у 43 (68,6%), анапластическая астроцитома и олигоастроцитома (GIII) – у 22 (31,4%) человек (таблица 1).

Ко все больным применена одновременная химио- и лучевая терапия. Химиотерапия по схеме ТЗМ 100 мг/м² проводилась ежедневно, с 1-го по 40-й день (№40) на фоне ЛТ, с последующими 4-6 курсами самостоятельной ХТ по схеме ТЗМ 200-250 мг/м².

В зависимости от методики лучевого лечения, больные были разделены на две группы: в первую группу вошло 30 (46,2%) человек. Им проведена интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT). Во вторую группу отобраны 35 (53,8%) больных, которым проводилась 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT). Режим фракционирования РОД: 2,0 Гр 5 раз в неделю, с СОД – 60 Гр за 30 фракций.

Предлучевая топометрическая подготовка проводилась на рентгеновском симуляторе «Acuity CBCT», с изготовлением индивидуальной фиксирующей термopластической маски и дальнейшим получением компьютерно-томографических (КТ) срезов на 64-срежном компьютерном томографе SOMATOM Definition AS с функцией виртуальной симуляции. Дозиметрический расчет осуществлялся с помощью системы компьютерно-дозиметрического планирования «Eclipse 11» по оконтуриванным КТ-средам с выведением зон интереса (GTV, CTV) и критических органов.

Процедуры облучения проводили на линейных ускорителях «Clinac 2100 C/D» (MLC HD120, OBI) и TrueBeam STx. Позиционирование пациента контролировали при помощи мегавольтажной визуализации на электронных устройствах портальных изображений (EPID), а также с применением киловольтажной системы визуализации (OBI): по ортогональным снимкам или компьютерной томографией широким пучком (CBCT).

Таблица – Клиническая характеристика больных ЗГГМ в испытываемых группах по возрасту, полу, объему оперативного вмешательства, гистологическому типу опухоли

Группы	Средний возраст (годы)	Пол		Объём операции		Гистологический тип	
		Мужчины	Женщины	Тотальное удаление	Субтотальное удаление	GIII	GIV
Первая группа /n=30/	33,9±6,8	17 (56,7±9,0%)	13 (43,3±9,0%)	8 (26,7±8,1%)	22 (73,3±8,1%)	19 (63,3±8,7%)	11 (36,7±8,7%)
Вторая группа /n=35/	35,2±7,1	21 (60,0±8,2%)	14 (40,0±8,2%)	11 (31,4±7,8%)	24 (68,6±7,8%)	24 (68,6±7,8%)	11 (31,4±7,8%)
Итого /n=65/	34,5±6,9	38 (58,4±6,1%)	27 (41,5±6,1%)	19 (29,2±5,6%)	46 (70,8±5,6%)	43 (66,1±5,8%)	22 (33,8±5,8%)

Таблица 2 – Непосредственные результаты одновременного проведения химио- и лучевой терапии у больных ЗГГМ в испытываемых группах

Непосредственная эффективность	Количество и процентное соотношение пациентов в группах	
	Первая группа /n=30/	Вторая группа /n=35/
Общий эффект (ОЭ)	29 (96,7±3,2%)	33 (94,3±7,4%)
Полный ответ (ПО)	11 (36,7±8,7%)	11 (31,4±7,8%)
Частичный ответ (ЧО)	18 (60,0±8,9%)	21 (65,0±8,0%)
Без эффекта (стабилизация)	1 (3,3±3,2%)	2(5,7±3,9%)

Непосредственную эффективность лечения анализировали согласно рекомендациям ВОЗ (1979) [12], а отдаленные результаты – с использованием актириального моментного метода расчета общей выживаемости пациентов по Karlan E.L., Meier P. (1958). [13]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проверка позиционирования пациента по мегавольтажной и киловольтажной визуализации на EPID и OBI системах показала, что в ходе первых трех сеансов облучения 3D-CRT или IMRT проведенная коррекция отклонений от установленной нормы в 3 мм и в трех плоскостях была достаточной для реализации точного плана облучения всего курса ЛТ. В дальнейшем контроль позиции пациента через каждые 3-4 сеанса не показывал отклонений больших, чем установленные нормой (3 мм). Все предпринятые корректировки свидетельствовали о высокой точности проведенной ранее предлучевой топометрической подготовке и ожидаемой сверхточной реализации дозиметрического плана облучения на пациенте. В итоге мы смогли предельно безопасно и точно реализовать основной постулат лучевой терапии: максимальная доза радиации на опухоль при минимальной дозе на критические органы.

В результате проведенной одновременной химиотерапии TZM и высокотехнологичной лучевой терапии по методике 3D-CRT и IMRT были получены определенные результаты. Положительный объективный эффект (ОЭ) в первой группе достигнут у 29 (96,7%) больных, что на 2,4% превысило аналогичный показатель во второй группы, то есть улучшение состояния здоровья наблюдали у 33 (94,3%) больных. При этом полный ответ (ПО) или полная регрессия, по данным МРТ снимков, в первой группе отмечалась у 11 (36,7%) пациентов, что превышало показатель второй группы на 5,3%. Показатели частичного ответа (ЧО) в обеих группах зафиксированы у 18 (60,0%) и 21 (65,0%) испытываемых соответственно. Количество больных со стабилизацией процесса после проведенной одновременной химио- и лучевой терапии составило 1 (3,3%) и 2 (5,7%) человека в 1-й и 2-й группах соответственно. Прогрессирования процесса во время лечения ни в одном случае не наблюдалось (таблица 2).

При поступлении в стационар у большей части пациентов общий активный статус, оцененный по шкале Карновского, находился в пределах 50-70%. В динамике проведения одновременной химио- и лучевой терапии у больных улучшилось общее физическое состояние (так называемое качество жизни) на 80-90%, что, несомненно, свидетельствует о минимальной токсичности высокотехнологичной лучевой терапии.

Отмечен также наступивший почти сразу положительный эффект от лучевой терапии, результатом которой стало быстрое купирование патологических общезлоговых и очаговых неврологических симптомов.

Проведенный анализ показал, что наблюдаемая общая 24-месячная выживаемость, рассчитанная одномоментным методом по Karlan-Meier, в 1-й группе составила 44,9±1,1%, что достоверно превышало аналогичные показатели по 2-й группе на 3,7%, где они составили 41,7±1,2% соответственно ($p < 0,05$).

Медиана общей, наблюдаемой авторами двухлетней выживаемости, составила в 1-й и 2-й группах 22,5±1,7 и 20,2±1,9 месяцев соответственно, при статически значимой разнице в 2 или 3 месяца ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение высокотехнологичной лучевой терапии по методикам 3D-конформной и интенсивно-модулированной лучевой терапии (ЛТ) с мегавольтажной и киловольтажной визуализацией позволило значительно повысить точность позиционирования пациента, тем самым оптимально реализовать разработанный дозиметрический план облучения. Полученные нами результаты дали хорошую возможность не нарушить основной постулат лучевой терапии (улучшающий качество жизни больных), а именно возможность воздействовать на опухоль максимальной дозой ионизирующего излучения, но при минимальном воздействии его на критические органы. Исследование результатов подтвердило хорошую переносимость пациентами лучевого лечения, а также нами отмечено минимальное количество лучевых реакций и осложнений. Непосредственный положительный эффект наступал значительно быстрее, тем самым увеличивая показатели двухлетней выживаемости онкобольных.

Таким образом, мы считаем, что предпочтение следует отдать IMRT, как наиболее эффективной методике облучения.

ТҮЙІНДЕМЕ

КИМ В.Б.¹, АЛМАБЕК А.Т.¹, ИБРАИМОВА М.А.¹,
¹Қазақ онкология және радиология
 ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ.

МИИ ГЛИОМА МАЛИГНАНТЫНА ХИМОТЕРАПИЯ ЖӘНЕ СӘУЛЕЛІ ТЕРАПИЯСЫН

Жоғары деңгейлі қатерлі ми глиомалары бар 65 науқасқа бақыланатын зерттеу жүргізілді. Пациенттер жоғары технологиялық сәулелік терапия әдісіне байланысты екі топқа бөлінді. Бір мезгілде химиотерапия және 3D-конформды немесе интенсивті модуляцияланған сәулелік терапия жүргізілді.

Мегавольт және киловольт бейнелеуімен жоғары технологиялық сәулелік терапияны қолдану пациенттің орналасу дәлдігін едәуір арттыруға, сол арқылы дозиметриялық сәулелену жоспарын оңтайлы жүзеге асыруға мүмкіндік берді.

Литература:

1. Глобальные данные по опухолям центральной нервной системе: GLOBOCAN 2018-2019-Brain, nervous system. [Электронный ресурс]: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/31-Brain-central-nervous-system-fact-sheet.pdf>.
2. Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В. и соавт. Показатели онкологической службы РК за 2018 г. (статистические и аналитические материалы). – Алматы, 2017, с. 99-182.
3. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (eds). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). – Lyon: IARC, 2016, 408 p.
4. Зозуля Ю.А., Пацко Я.В., Никифорова А.Н. – Вопросы нейрохирургии. – 1998. – №3. – С. 50-54.
5. Edward C. Halperin, David E. Waser, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Principles and Practice of Radiation Oncology. – 7-th Edition, Wolters Kluwer Health, 2018, 2338 p.
6. Arno J. Mundt, John C. Roeske. Intensity Modulated Radiation Therapy. – A Clinical Perspective. – London: Hamilton, 2010, 124 p.
7. Clifford K.S., Chao O. Practical essentials of IMRT, 2-nd edition. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2010.
8. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. – Нейрохирургия. – 2005. – №4. – С. 41-47.
9. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в лечении злокачественных внутримозговых опухолей. – Современная онкология. – 2012. – Т.4. – №1. – С. 1-10.
10. Поддубная И.В. Новый век – новые возможности химиотерапии: темодал в лечении злокачественных опухолей. – Современная онкология. – 2002. – Том 4 – №1. – С. 1-10.
11. Eric K. Hansen, Mack Roach. Handbook of Evidence. Based Radiation Oncology. – 2nd Edition. – Springer, 2010.
12. WHO Handbook for Reporting Results of cancer Treatment. – Geneva: WHO, 1979.
13. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. – J. Amer. Stat. Assoc. – 1958. – Vol. 53. – P. 457-481.

Түйін сөздер: мидың қатерлі глиомалары, 3D-конформды сәулелік терапия, интенсивті модуляцияланған сәулелік терапия, химиотерапия, темозоломид.

SUMMARY

KIM V.B.¹, ALMABEK A.T.¹, IBRAIMOVA M.A.¹,
¹Kazakh Scientific research institute of
 oncology and radiology, Almaty c.

CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY FOR MALIGNANT BRAIN GLIOMAS

A controlled research was performed on 65 patients with malignant brain gliomas. Depending on the method of high-tech radiation therapy patients were divided into two groups. Simultaneously chemotherapy and 3D-conformal or intensity modulated radiation therapy were conducted.

The use of high-tech radiotherapy with megavolt and kilovolt visualization, allowed to raise considerably accuracy of positioning of the patient, thereby optimally realized dosimetric irradiation plan.

Keywords: malignant brain gliomas, 3D-conformal radiation therapy, intensity modulated radiation therapy.

ҚҰРМЕТТІ ЖУРНАЛҒА ЖАЗЫЛУШЫЛАР!

«Фармация Казахстана» журналына «Қазпочта» АҚ кез келген бөлімшесінде жазылуға болады. Журнал туралы ақпаратты «Қазпочта» АҚ барлық бөлімшелерінде газеттер мен журналдарға жазылып алатын жыл сайынғы каталогынан және сайттан табуға болады (индексі **75888**).

Сондай-ақ, журналға жазылуды дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығының Алматы қаласындағы аумақтық филиалында (Алматы қаласы, телефондар: +7 (727) 273 03 73, +7 (747) 373 16 17), e-mail: pharmkaz@dar.kz.

2020-2021 жылдарға басылым бағалары Алматы мен облыс орталықтарында бірдей. Сонымен қатар, жазылымды мемлекеттік портал арқылы рәсімдеуге болады.



БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Розмариновая кислота обладает антиоксидантными, гепатопротективными, кардиопротекторными, нефропротективными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиаллергическими и противоопухолевыми свойствами. Она ингибирует активность ацетилхолинэстеразы, глутатионредуктазы, альдозоредуктазы, ангиотензинпревращающего фермента и снижает генотоксическое и цитотоксическое действие ионизирующей радиации.



АННОТАЦИЯ

Розмариновая кислота (РК) представляет собой сложный эфир кофейной кислоты и 3,4-дигидроксифенилмолочной кислоты. Розмариновая кислота представляет значительный интерес для применения в фармации и медицине как вещество, обладающее высокой антиоксидантной, антимикробной, иммуностимулирующей, противовирусной, противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: розмариновая кислота, семейства, штаммы бактерий, антибиотики, экспрессия, внутренние болезни, антиоксиданты, иммуностимуляторы.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание биологических свойств розмариновой кислоты и систематизация результатов исследований, посвященных лечебному потенциалу выбранного нами вещества и поиску возможностей применения его в терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Розмариновой кислотой называется одно из основных полифенольных веществ, содержащихся не только в растениях в семействе *Lamiaceae*, но и других, таких

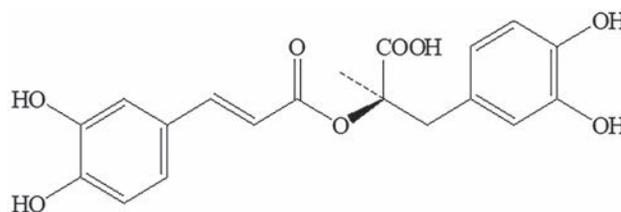


Рисунок – Химическая структура розмариновой кислоты

как *Anthocerotaceae*, *Apiaceae*, *Araliaceae*, *Blechnaceae*, *Boraginaceae*, *Cannaceae*, *Cucurbitaceae*, *Hydrophyllaceae*, *Plantaginaceae*, *Potamogetonaceae*, *Rubiaceae*, *Sterculiaceae*, *Tiliaceae*, *Zosteraceae*.

Антимикробные свойства. Розмариновая кислота (РК) оказывает антибактериальное действие на штаммы *Staphylococcus aureus*. Установлено, что самая низкая блокирующая ее концентрация составляет 0,8 и 10 мг/мл против *S. aureus* и метициллин-резистентного (устойчивого к метициллину) *S. aureus* (MRSA) соответственно. Более того, РК проявляет синергетический эффект с некоторыми антибиотиками: амоксициллином, офлоксацином и ванкомицином против *S. aureus* и только с ванкомицином против MRSA. Анализ показал, что использование комбинации РК с антибиотиками более эффективно, чем использова-

ние отдельных антибиотиков. Компоненты микробной поверхности, распознающие молекулы адгезивного белка (MSCRAMM), экспрессию белка адгезии в MRSA и *S. aureus* также значительно при использовании комбинации РК с ванкомицином. [1]

Противовирусные свойства. Установлено, что розмариновая кислота блокирует связывание интегразы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) с ДНК провируса и, очевидно, таким образом тормозит ее интеграцию в хромосому клетки [2,3]. Розмариновая кислота и ее производные (метилловый эфир, 6R-нитро- и 6R,6S-динитро-розмариновые кислоты) ингибируют активность интегразы ВИЧ-1 [4,5,6]. Розмариновая кислота также оказалась активной в отношении вируса японского энцефалита *in vivo* [7], а лекарственный препарат «Люромарин», выделенный из *Zostera asiatica*, содержащий до 95% розмариновой кислоты, активен в отношении вируса клещевого энцефалита. [8]

Противовоспалительные свойства. Розмариновая кислота модулирует продукцию факторов воспаления TNF- β , интерлейкина-6, NF- κ B, ингибирует I κ B-киназу на модели экспериментального сепсиса [9], экспрессию генов, связанных с активностью фактора NF- κ B [10], синтез простагландина E2 (PGE2) и оксида азота. [11]

Противовоспалительная активность РК тесно связана с иммуномодулирующим действием. В клинических экспериментах розмариновая кислота оказалась эффективной при лечении атопического дерматита [12,13]. Кроме того, противовоспалительные свойства розмариновой кислоты обусловлены антикомplementарной активностью [3,14], а также она ингибирует экспрессию гена интерлейкина-2 и пролиферацию Т-клеток. [15,16,17]

Анализируя собранную нами из литературных источников информацию, полагаем, что розмариновая кислота перспективна для лечения эндотоксического шока и других иммунопатологических состояний, обусловленных чрезмерной активацией системы комплемента.

Антиоксидантные свойства. Розмариновая кислота ингибирует активность ацетилхолинэстеразы, глутатионредуктазы, альдозоредуктазы, ангиотензинпревращающего фермента, обладает способностью снижать цитотоксическое действие ионизирующей радиации [3,14,18]. Антиоксидантная активность обнаружена также у олигомеров (ди- и тримеров) розмариновой кислоты, выделенных из *Celastrushindsii* Benth. [19]. Розмариновая кислота ингибирует образование реактивных форм азота и кислорода в макрофагах линии RAW 264.7 [20]. Предполагается, что за счет антиоксидантной активности розмариновая кислота снижает нефротоксичность сульфата гентамицина [21], обладает гепатопротекторными [22], гипотензивными и кардиопротекторными свойствами [23]. Она защищает кардиомиоциты, окисляющиеся под воздействием доксорубина [24] и декстрозксана [25], снижает апоптоз астроцитов, вызванный перекисью водорода [26]. Встраивание этой кислоты в мембрану предотвращает перекисное окисление липидов, не изменяя структу-

ру самой мембраны [27]. Как антиоксидант, РК усиливает прочность дентина [28] и может использоваться в качестве хемотерапевтического агента при лечении болезни Паркинсона [29]. Кроме того, розмариновая кислота снижает генотоксическое и цитотоксическое действие ионизирующей радиации [30,31,32], предотвращает поражение кератиноцитов при УФ-излучении [33], индуцирует меланогенез [34], а также оказывает цитопротективный эффект при воздействии на клетки микотоксинов (афлатоксина В и охратоксина А) [35] и доксорубина. [36]

Противоаллергические свойства. Обладая противоаллергическими свойствами [37], розмариновая кислота снижает воспалительные процессы при аллергическом рините, аллергическом риноконъюнктивите [38-40] и аллергической астме [41]. Эти ее свойства выявлены в результате не только экспериментальных, но и клинических исследований. Она ингибирует остеокластогенез [42], вызывает пролиферацию мезангиальных клеток [43], подавляет синовит [44] и патологические изменения фибробластов десен, индуцированных зубными протезами. [45]

Противоопухолевые свойства. Из литературных источников известно, что в клетках HT-29 злокачественного новообразования толстой кишки розмариновая кислота в дозах 5, 10 и 20 микромоляр снижала активность 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат(ТРА)-индуцированного (циклооксигеназы-2) СОХ-2 и уровень белка.

Так, противораковый эффект РК обусловлен ее способностью ингибировать активацию СОХ-2 агентами, индуцирующими AP-1. В опубликованных исследованиях есть информация о том, что изменения в пути СОХ-2 и повышенные уровни его ферментативного продукта PGE2 играют главную роль в развитии и прогрессировании колоректального рака [46]. СОХ-2 может быть активирован в результате активации сигнального пути ERK, PGE2 может стимулировать пролиферацию клеток (по меньшей мере, частично) посредством стимуляции активности бета-катенина/ТСF4.

СОХ-2 индуцируется и экспрессируется в новообразованиях, а противовоспалительные агенты, такие как аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты, могут снизить риск рака толстой кишки и способствовать регрессии опухоли как на модели колоректальных опухолей человека, так и на животных.

Кроме того, розмариновая кислота может оказывать противораковое воздействие на кишечник благодаря своим противовоспалительным свойствам. [47]

В последнее время опубликованы серии статей, в которых описывается цитотоксическая и антипролиферативная активность розмариновой кислоты. В частности, в отношении клеток линий НСТ-15 и СО115 (карцинома толстой кишки) [48], HeLa (карцинома матки) и В16F10 (меланома) [49], Jurkat (Т-клеточная лейкемия) [50]. Розмариновая кислота увеличивает апоптоз клеток лейкемии линии U937, вызванный фактором некроза опухоли NF- κ B [51], подавляет инвазию клеток линии Ls-174 (карцинома прямой кишки), ингибирует активность матричной металлопротеиназы-2,9, сни-

жает массу опухоли [52], уменьшает метастазы клеток рака молочной железы в костные ткани [53], ингибирует пролиферацию и вызывает апоптоз, которые активируются при ее поражении и являются важной мишенью в терапии фиброзов печени [54]. Розмариновая кислота обладает антиангиогенными свойствами [55,56], а также снижает кардиотоксичность противоракового препарата адриамицина. [57]

Противодиабетические свойства. Добавление РК увеличивает экспрессию ключевых генов митохондриального биогенеза, таких как sirtuin 1 (SIRT-1), активируемый пролифератором пероксисомы гамма-коактиватор 1-альфа (PGC-1) и митохондриальным транскрипционным фактором А (TFAM) посредством активации AMP-активируемого белка киназы (АМРК) в скелетных мышцах инсулинорезистентных крыс, а также в миотрубках L6.

Таблица – Фармакологическая активность розмариновой кислоты

Вид активности	Вид исследования	Результат	Литература (сноски)
Антимикробная	<i>In vivo</i>	Снижение количества патогенных бактерий, таких как кишечная палочка, <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> и HSV	[59, 60]
Иммуномодулирующая	<i>In vivo</i>	Увеличение веса лимфоидных органов и улучшение функции макрофагов	[61]
		Индукция апоптоза в Т и НК-клетках путем выявления митохондриальной дисфункции	[62]
		Снижение провоспалительных медиаторов и усиление уровня IL-10	[63]
Противовоспалительная	<i>In vitro</i>	Ингибирование эозинофильного воспаления, слизистых клеток, накопление, Th2 цитокинов и ингибирование аллергенспецифичных IgG и снижение IL-4 и IL-5	[18, 64]
Иммуномодулирующая	<i>In vitro</i>	Ингибирование повреждения синовиальной ткани, снижение показателей артрита индекса и экспрессии COX-2, а также ингибирование TCR-опосредованной пролиферации и активации Т-клеток	[44]
Антивирусная,	<i>In vitro</i>	Снижение IL-12, TNF- α , IFN- γ и IL-6, повышение выживаемости, ингибирование экспрессии вирусных белков и снижение транскриптов вирусной мРНК	[7]
Противовоспалительная	<i>In vitro and in vivo</i>	Снижение концентрации гистамина, IgE, IL-1 β , IL-6, TNF- α , снижение уровней COX-2 и NF- κ B, уменьшение инфильтрации эозинофилов	[40]
Антиоксидантная	<i>In vitro and in vivo</i>	Снижает выработку перекиси водорода (H ₂ O ₂) и супероксид (O ₂ [•]) радикалов. Повышенная регуляция каталазы, гемоксигеназы-1 и супероксиддисмутазы, восстановленного малонового диальдегида	[27,65]
Нейропротекторная	<i>In vitro</i>	Предотвращает нарушения памяти и нитрования белков	[66]
		Ингибирование транслокации NF- κ B и повышение экспрессии PPAR- γ , ингибирование гибели клеток в условиях окислительного стресса, эксцитотоксичности и условий ишемии-реперфузии.	[67]
Антиаллергическая	<i>In vivo</i>	Ингибируется активность α -глюкозидазы	[68]
Противораковая	<i>In vivo</i>	Снижает фактор транскрипции за счет ингибирования AP-1, который отвечает за активацию COX-2	[46,47, 69,70]
Фертильная	<i>In vivo</i>	Улучшенная прогрессирующая и общая подвижность сперматозоидов и поддержание целостности акросомы и плазматической мембраны	[71,72]
Противодиабетическая	<i>In vivo</i>	Ингибирует α -глюкозидазу, снижает клубочковую гипертрофию	[21]
		Увеличение экспрессии GLUT4 и снижение экспрессии PEPCK	[73]
Против болезни Альцгеймера	<i>In vivo</i>	Ингибирование активации NF- κ B, снижение гистопатологического повреждения и отека мозга	[74]

Описанное выше воздействие также ускоряло образование глюкозы и уменьшало фосфорилирование серина IRS-1, тем самым увеличивая перенос глюкозы типа 4 (GLUT4).

На состояние диабетических крыс, индуцированных стрептозотоцином (STZ), ПК оказывает заметный гипогликемический эффект, тогда как у крыс с диабетом (с высоким содержанием жиров (HFD) ПК увеличивает утилизацию глюкозы и улучшает чувствительность к инсулину. Добавление ПК инвертировало STZ- и HFD-индуцированное увеличение экспрессии фосфоенолпируваткарбоксихиназы (PEPCK) в печени и STZ- и HFD-индуцированное снижение экспрессии GLUT4 в скелетных мышцах. Кроме того, устраняет дефекты памяти и проблемы с обучением благодаря улучшению когнитивных функций у здоровых крыс, подавляя гипергликемию и перекисное окисление липидов. [58]

ВЫВОДЫ

Таким образом, следует отметить, что ранее исследования на наличие розмариновой кислоты в составе местных растений в Казахстане не предпринимались. Приведенные сведения из литературных источников, касающиеся биологических свойств розмарино-

вой кислоты, свидетельствуют о перспективности данного соединения в качестве источника для создания новых эффективных лекарственных средств антимикробного, антиоксидантного, противовирусного, противоопухолевого, противовоспалительного действия.

SUMMARY

BADEKOVA K.J.¹, LEVAYA Y.K.¹,
ATAZHANOVA G.A.¹, ZHOLDASBAEV M.E.¹,
¹Karaganda Medical University

BIOLOGICAL PROPERTIES OF ROSMARINIC ACID

Rosmarinic acid (RK) is an ester of caffeic acid and 3,4-dihydroxyphenyl lactic acid. Rosmarinic acid is of great interest for use in pharmacy and medicine, as a substance with high antioxidant, antimicrobial, immunostimulating, antiviral, antitumor activity. The purpose of this review is to describe the biological properties of rosmarinic acid and to note its therapeutic potential against various diseases.

Keywords: rosmarinic acid, families, bacterial strains, antibiotics, expression, immunostimulants.

Литература:

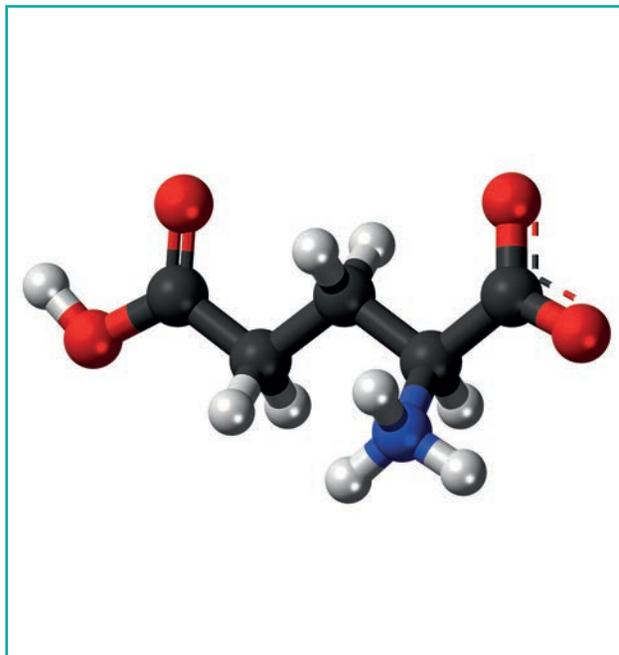
1. Ekambaram S.P., Perumal S.S., Balakrishnan A., Marappan N., Gajendran S.S., Viswanathan V. Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. – J. Interact. Ethnopharmacol. – 2016. – №5. – P. 358-363.
2. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Розмариновая кислота: источники и биологическая активность. – Растительные ресурсы. – 2012. – Т.48, вып. 3. – С. 453-468.
3. Swamy M.K., Sinniah U.R., Ghasemzadeh A. Anticancer potential of rosmarinic acid and its improved production through biotechnological interventions and functional genomics. – Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2018. – №102 (18). – P. 7775-7793.
4. Yao Y., Mao J., Xu S., Zhao L., Long L., Chen L., Li D., Lu S. Rosmarinic acid inhibits nicotine-induced C-reactive protein generation by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in smooth muscle cells. – J. Cell. Physiol. – 2019. – №234 (2). – P. 1758-1767.
5. Yu C., Chen D.Q., Liu H.X., Li W.B., Lu J.W., Feng J.F. Rosmarinic acid reduces the resistance of gastric carcinoma cells to 5-fluorouracil by downregulating FOXO4-targeting miR-6785-5p. – Biomed. Pharmacother. – 2019. – №109. – P. 2327-2334.
6. Dubois M., Bailly F., Mbemba G., Mouscadet J.F., Debyser Z., Witvrouw M., Cotelle P. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: discovery of nitro- and dinitrosrosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents. – Journal of Medical Chemistry. – 2008. – Vol. 51. – №8. – P. 2575-2579.
7. Swarup V., Ghosh J., Ghosh S., Saxena A. Basu A. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis. – Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51. – №9. – P. 3367-3370.
8. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Майстровская О.С., Козловская Э.П. Противовирусная активность комплексного препарата розмариновой кислоты, полученной из *Zostera asiatica*, в отношении возбудителя клещевого энцефалита. – Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 86-88.
9. Jiang W.L., Chen X.G., Qu G.W., Yue X.D., Zhu H.B., Tian J.W., Fu F.H. Rosmarinic acid protects against experimental sepsis by inhibiting proinflammatory factor release and ameliorating hemodynamics. – Shock. – 2009. – Vol. 32. – №6. – P. 608-613.
10. Lee J., Jung E., Kim Y., Lee J., Park J., Hong S., Hyun C.G., Park D., Kim Y.S. Rosmarinic acid as a downstream inhibitor of IKK- β in TNF- α -induced upregulation of CCL11 and CCR3. – Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 148. – №3. – P. 366-375.
11. Huang N., Hauck C., Yum M.Y., Rizshsky L., Widrechner M.P., McCoy J.A., Murphy P.A., Dixon P.M., Nikolau B.J., Birt D.F. Rosmarinic acid in *Prunella vulgaris* ethanol extract inhibits lipopolysaccharide-induced prostaglandin E2 and nitric oxide in RAW 264.7 mouse macrophages. – J. Agric. Food Chem. – 2009. – Vol. 57. – №22. – P. 10579-10589.
12. Lee J., Jung E., Koh J., Kim Y.S., Park D. Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis. – International Journal of Dermatology. – 2008. – Vol. 35. – №12. – P. 768-771.
13. Jang A.H., Kim T.H., Kim G.D., Kim J.E., Kim H.J., Kim S.S., Jin Y.H., Park Y.S., Park C.S. Rosmarinic acid attenuates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. – Int. Immunopharmacol. – 2011. – Vol. 11. – №9. – P. 1271-1277.
14. Gamaro G.D. [et al.] Effect of Rosmarinic and Caffeic Acids on Inflammatory and Nociception Process in Rats. – Pharmacology. – 2011. Doi: 10.5402/2011/451682.
15. Bulgakov V.P., Inyushkina Y.V., Fedoreyev S.A. Rosmarinic acid and its derivatives: biotechnology and applications. – Crit. Rev. Biotechnol. – 2012. – №32 (3). – P. 203-217.
16. Nabavi S.F., Tenore G.C., Daglia M., Tundis R., Loizzo M.R., Nabavi S.M. The cellular protective effects of rosmarinic acid: from bench to bedside. – Curr. Neurovasc. Res. – 2015. – №12 (1). – P. 98-105.

17. Han Y.H., Kee J.Y., Hong S.H. Rosmarinic acid activates AMPK to inhibit metastasis of colorectal Cancer. – *Front. Pharmacol.* – 2018. – №9. – 68 p.
18. Jang Y.G., Hwang K.A., Choi K.C., Rosmarinic Acid, a Component of Rosemary Tea, Induced the Cell Cycle Arrest and Apoptosis through Modulation of HDAC2 Expression in Prostate Cancer Cell Lines. – *Nutrients.* – 2018. – №10 (11). – P. 234-254.
19. Ly T.N., Shimoyamada M., Yamauchi R. Isolation and characterization of rosmarinic acid oligomers in *Celastrus hindsii* Benth, leaves and their antioxidative activity. – *J. Agric. Food Chem.* – 2006. – Vol. 54. – №11. – P. 3786-3793 (463).
20. Qiao S., Li W., Tsubouchi R., Haneda M., Murakami K., Takeuchi F., Nisimoto Y., Yoshino M. Rosmarinic acid inhibits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in RAW264.7 macrophages. – *Free Radic. Res.* – 2005. – Vol. 39. – №9. – P. 995-1003.
21. Tavafi M., Ahmadvand H. Effect of rosmarinic acid on inhibition of gentamicin induced nephrotoxicity in rats. – *Tissue Cell.* – 2011. – Vol. 43. – №6. – P. 392-397.
22. Moon D.O., Kim M.O., Lee J.D., Choi Y.H., Kim G.Y. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF-alpha-induced NF-kappa B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. – *Cancer Lett.* – 2010. – №288 (2). – P. 183-19123.
23. Karthik D., Viswanathan P., Anuradha C.V. Administration of rosmarinic acid reduces cardiopathology and blood pressure through inhibition of p22phox NADPH oxidase in fructose-fed hypertensive rats. – *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 58. – №5. – P. 514-521.
24. Psotová J., Chlopčíková S., Míketová P., Simánek V. Cytoprotectivity of *Prunella vulgaris* on doxorubicin-treated rat cardiomyocytes. – *Fitoterapia.* – 2005. – Vol. 76. – №6. – P. 556-561.
25. Areti A., Komirishetty P., Kalvala A.K., Nellaippan K., Kumar A. Rosmarinic acid mitigates mitochondrial dysfunction and spinal glial activation in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. – *Mol. Neurobiol.* – 2018. – №55 (9). – P. 7463-7475.
26. Gao L. P., Wei H. L., Zhao H.S., Xiao S.Y., Zheng R.L. Antiapoptotic and antioxidant effects of rosmarinic acid in astrocytes. – *Pharmazie.* – 2005. – Vol. 60. – №1. – P. 62-65.
27. Fadel O.E., Kirat K., Morandat S. The natural antioxidant rosmarinic acid spontaneously penetrates membranes to inhibit lipid peroxidation in situ. – *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1808. – №12. – P. 2973-2980.
28. Prasansuttiporn T., Nakajima M., Kunawarote S., Foxton R.M., Tagami J. Effect of reducing agents on bond strength to NaOCl-treated dentin. – *Dent. Mater.* – 2011. – Vol. 27. – №3. – P. 229-234.
29. Ren P., Jiang H., Li R., Wang J., Song N., Xu H.M., Xie J.X. Rosmarinic acid inhibits 6-OHDA-induced neurotoxicity by anti-oxidation in MES23.5 cells. – *J. Mol. Neurosci.* – 2009. – Vol. 39. – №2. – P. 220-225.
30. Psotova J., Svobodova A., Kolarova H., Walterova D. Photoprotective properties of *Prunella vulgaris* and rosmarinic acid on human keratinocytes. – *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2006. – Vol. 84. – №3. – P. 167-174.
31. Sánchez-Campillo M., Gabaldon J.A., Castillo J., Benavente-García O., Del Baño M.J., Alcaraz M., Vicente V., Alvarez N., Lozano J.A. Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. – *Food Chem. Toxicol.* – 2009. – Vol. 47. – №2. – P. 386-392.
32. Alcaraz M., Armero D., Martínez-Beneyto Y., Castillo J., Benavente-García O., Fernández H., Alcaraz-Saura M., Canteras M. Chemical ge-459 oprotection: reducing biological damage to as low as reasonably achievable levels. – *Dentomaxillofac. Radiol.* – 2011. – Vol. 40. – №5. – P. 310-314.
33. Vostálová J., Zdarilová A., Svobodová A. *Prunella vulgaris* extract and rosmarinic acid prevent UVB-induced DNA damage and oxidative stress in HaCaT keratinocytes. – *Arch. Dermatol. Res.* – 2010. – Vol. 302. – №3. – P. 171-181.
34. Lee J., Kim Y.S., Park D. Rosmarinic acid induces melanogenesis through protein kinase A activation signaling. – *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 74. – №7. – P. 960-968.
35. Swamy M.K., Sinniah U.R., Ghasemzadeh A. Anticancer potential of rosmarinic acid and its improved production through biotechnological interventions and functional genomics. – *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – №102 (18). – P. 7775-7793.
36. Furtado R.A., de Araujo F.R., Resende F.A., Cunha W.R., Tavares D.C. Protective effect of rosmarinic acid on V79 cells evaluated by the micronucleus and comet assays. – *J. Appl. Toxicol.* – 2010. – Vol. 30. – №3. – P. 254-259.
37. Amoah S.K., Sandjo L.P., Kratz J.M., Biavatti M.W. Rosmarinic acid – Pharmaceutical and clinical aspects. – *Planta Med.* – 2016. – №82 (5). – P. 388-406.
38. Osakabe N., Takano H., Sanbongi C., Yasuda A., Yanagisawa R., Inoue K., Yoshikawa T. Anti-inflammatory and anti-allergic effect of rosmarinic acid (RA); inhibition of seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SAR) and its mechanism. – *BioFactors.* – 2014. – Vol. 21. – №1-4. – P. 127-131.
39. Takano H., Osakabe N., Sanbongi C., Yanagisawa R., Inoue K., Yasuda A., Natsume M., Baba S., Ichiishi E., Yoshikawa T. – Extract of *Perilla frutescens* enriched for rosmarinic acid, a polyphenolic phytochemical, inhibits seasonal allergic rhinoconjunctivitis in humans. – *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2004. – Vol. 229. – №3. – P. 247-254.
40. Park C.S., Ahn H.J., Park Y.S., Kim H.M. Effect of *Perilla frutescens* var. *acuta* Kudo and rosmarinic acid on allergic inflammatory reactions. – *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2011. – Vol. 236. – №9. – P. 99-106.
41. Sanbongi C., Takano H., Osakabe N., Sasa N., Natsume M., Yanagisawa R., Inoue K.I., Sadakane K., Ichinose T., Yoshikawa T. Rosmarinic acid in perilla extract inhibits allergic inflammation induced by mite allergen, in a mouse model. – *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – Vol. 34. – №6. – P. 971-977.
42. Hsu Y.C., Cheng C.P., Chang D.M. *Plectranthus amboinicus* attenuates inflammatory bone erosion in mice with collagen-induced arthritis by downregulation of RANKL-induced NFATc1 expression. – *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38. – №9. – P. 1844-1857.
43. Makino T., Ono T., Muso E., Yoshida H., Honda G., Sasayama S. Inhibitory effects of rosmarinic acid on the proliferation of cultured murine mesangial cells. – *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 15. – №8. – P. 1140-1145.
44. Youn J., Lee K.H., Won J., Huh S.J., Yun H.S., Cho W.G., Paik D.J. Beneficial effects of rosmarinic acid on suppression of collagen induced arthritis. – *J. Rheumatol.* – Vol. 30. – №6. – P. 1203-1207.
45. Zdarilová A., Svobodová A., Simánek V., Ulrichová J. *Prunella vulgaris* extract and rosmarinic acid suppress lipopolysaccharide-induced alteration in human gingival fibroblasts. – *Toxicol. In Vitro.* – 2009. – Vol. 23. – №3. – P. 386-392.
46. Mahmoud Alagawany, Mohamed Ezzat Abd El-Hack, Mayada Ragab Farag, Marappan Gopi, Kumaragurubaran Karthik, Yashpal

- Singh Malik, Kuldeep Dhama. Rosmarinic acid: modes of action, medicinal values and health benefits. – *Animal Health Research Reviews*. Doi:10.1017/S1466252317000081.
47. Rahmatullah et al. Rosmarinic ACID: A review of its anticancer action. – *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol 3. – Issue 9.
 48. Xavier C.P., Lima C.F., Fernandes-Ferreira M., Pereira-Wilson C. Salvia fruticosa, Salvia officinalis, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. – *Nutr. Cancer*. – 2009. – Vol. 61. – №4. – P. 564-571.
 49. Yoshida M., Fuchigami M., Nagao T., Okabe H., Matsunaga K., Takata J., Karube Y., Tsuchihashi R., Kinjo J., Mihashi K., Fujioka T. Antiproliferative constituents from Umbelliferae plants VII. Active triterpenes and rosmarinic acid from Centella asiatica. – *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28. – №1. – P. 173-175.
 50. Kolettas E., Thomas C., Leneti E., Skoufos I., Mbatsi C., Sisoula C., Manos G., Evangelou A. Rosmarinic acid failed to suppress hydrogen peroxide-induced apoptosis but induced apoptosis of Jurkat cells which was suppressed by Bcl-2. – *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 285. – №12. – P. 111-120.
 51. Moon D.O., Kim M.O., Lee J.D., Choi Y.H., Kim G.Y. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF- α -induced NF- κ B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. – *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 288. – №2. – P. 183-191.
 52. Xu Y., Xu G., Li U.L., Xu D., Liu J. Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal-regulated kinase and oxidation-reduction pathway in Ls174-T cells. *J. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 111. – №2. – P. 370-379.
 53. Xu Y., Jiang Z., Ji G., Liu J. Inhibition of bone metastasis from breast carcinoma by rosmarinic acid. – *Planta Med.* – 2010. – Vol. 76. – №10. P. 956-962.
 54. Zhang J.J., Wang Y.L., Feng X.B., Song X.D., Liu W.B. Rosmarinic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatic stellate cells. – *Biol. Pharm. Bull.* – 2011. – Vol. 34. – №3. – P. 343-348.
 55. Huang S.S., Zheng R.L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. – *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 239. – №2. – P. 271-280, 461.
 56. Kim K.H., Sander M., Weitzel C., Wolters S. Evolution of rosmarinic acid biosynthesis. – *Phytochemistry*. – 2009. – Vol. 70. – №15,16. – P. 1663-1679.
 57. Kim D.S., Kim H.R., Woo E.R., Hong S.T., Chae H.J., Chae S.W. Inhibitory effects of rosmarinic acid on adriamycin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells by inhibiting reactive oxygen species and the activations of c-Jun N-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase. – *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 70. – №7. – P. 1066-1078.
 58. Muhammad Nadeem, et al. Therapeutic Potential of Rosmarinic Acid: A Comprehensive Review. – *Appl. Sci.* – 2019. – №9. – P. 3139. Doi: .3390/app9153139.
 59. Moreno S., Scheyer T., Romano C.S. and Vojnov A.A. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. – *Radical Research*. – 2006. – №40. – P. 223-231.
 60. Benedec D., Hanganu D., Oniga I., Tipericiu B., Olah N.K., Raita O., Bischin C., Dumitrescu R.S. and Vlase L. – Assessment of rosmarinic acid content in six Lamiaceae species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential. – *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – №28. – P. 2297-2303.
 61. Rocio-Teruel R.M., Garrido M.D., Espinosa M.C. and Linares M.B. Effect of different format-solvent rosemary extracts (*Rosmarinus officinalis*) on frozen chicken nuggets quality. – *Food Chemistry*. – 2015. – №172. – P. 40-46.
 62. Hur Y.-G., Yun Y. and Won . Rosmarinic acid induces p53-dependent apoptosis in Jurkat and peripheral T cells via mitochondrial pathway independent from Fas/Fas ligand interaction. – *Journal of Immunology*. – 2003. – №172. – P. 79-87.
 63. Lembo S., Balato A., Di Caprio R., Cirillo T., Giannini V., Gasparri F. and Monfrecola G. The modulatory effect of ellagic acid and rosmarinic acid on ultraviolet-B-induced cytokine/chemokine gene expression in skin keratinocyte (HaCaT) cells. – *Biomed Research International*. – 2014. – P. 346-793. Doi: 10.1155/2014/346793.
 64. Rocha J., Eduardo-Figueira M., Barateiro A., Fernandes A., Brites D., Bronze R., Duarte C.M., Serra A.T., Pinto R. and Freitas M. Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation. – *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. – 2015. – №116. – P. 398-413.
 65. Fernando P.M., Piao M.J., Kang K.A., Ryu Y.S., Hewage S.R., Chae S.W. and Hyun J.W. Rosmarinic acid attenuates cell damage against UVB radiation-induced oxidative stress via enhancing antioxidant effects in human HaCaT cells. – *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*. – 2016. – №24. – P. 75-84.
 66. Fallarini S., Miglio G. and Paoletti T. Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in in vitro models of neuronal death. – *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – №157. – P. 1072-1084.
 67. Alkam T., Nitta A., Mizoguchi H., Itoh A. and Nabeshima T. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by A β 25-35. – *Behavioural Brain Research*. – 2007. – №180. – P. 139-145.
 68. Zhu F., Asada T., Sato A., Koi Y., Nishiwaki H. and Tamura H. Rosmarinic acid extract for antioxidant, antiallergic and α -glucosidase inhibitory activities, isolated by supramolecular technique and solvent extraction from perilla leaves. – *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2014. – №62. – P. 885-892.
 69. Hossain M.S., Rahman S. Anwarul Bashar ABM, Jahan R, Al-Nahain A and Rahmatullah M. Rosmarinic acid: a review of its anticancer action. – *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – №3. – P. 57-70.
 70. Scheckel K.A., Degner S.C. and Romagnolo D.F. Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and non-malignant cell lines. – *Journal of Nutrition*. – 2008. – №138. – P. 2098-2105.
 71. Bulgakov V.P., Inyushkina Y.V. and Fedoreyev S.A. Rosmarinic acid and its derivatives: biotechnology and applications. – *Critical Reviews in Biotechnology*. – 2012. – №32. – P. 203-217.
 72. Luño V., Gil L., Olaciregui M., González N., Jerez R.A. and de Blas I. Rosmarinic acid improves function and in vitro fertilising ability of boar sperm after cryopreservation. – *Cryobiology*. – 2014. – №69. – P. 157-162.
 73. Runtuwene J., Cheng K.C., Asakawa A., Amitani H., Amitani M., Morinaga A., Takimoto Y., Kairupan B.H.R. and Inui A. Rosmarinic acid ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity in diabetic rats, potentially by modulating the expression of PEPCK and GLUT4. – *Journal of Drug Design, Development and Therapy*. – 2016. – №10. – P. 2193-2202.
 74. Luan H., Kan Z., Xu Y., Lv C. and Jiang W. Rosmarinic acid protects against experimental diabetes with cerebral ischemia: relation to inflammation response. – *Journal of Neuroinflammation*. – 2013. – №10. – P. 28-42.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРИЛОВ АЛЬФА-АМИНОПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

Аминокислоты широко используются в современной фармакологии. Являясь не только структурными элементами белков и других эндогенных соединений, они имеют большое функциональное значение. Некоторые из них выступают в качестве нейромедиаторных веществ. Некоторые аминокислоты нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств. В животноводстве и ветеринарии используются для питания и лечения животных.



АННОТАЦИЯ

В представленной публикации описаны результаты нашего исследования, посвященного синтезу новых α -аминонитрилов, где в качестве исходных реагентов использовались амины гетероциклического ряда (пиперидин и морфолин), алифатического ряда (метиламин и диэтиламин) и также бензиламин.

Помимо этого, в ходе исследования α -аминонитрилы были подвергнуты кислотному и щелочному гидролизу с образованием различных α -аминокислот и α -аминоамидов, очищенных методом перекристаллизации. Структура полученных веществ анализировалась нами с помощью методов ИК-спектроскопии и ПМР-спектроскопии.

Ключевые слова: α -аминонитрил, субстанция, морфолин, диэтиламин, аминокислоты, спектроскопия, спектроскопия, COVID-2019, белки.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с начавшейся пандемией COVID-2019 многократно выросла потребность в использовании высокоэффективных противовирусных и антимикробных средств для комплексного лечения сопутствующих заболеваний. Поэтому разработка отечественных форм

фармацевтических субстанций стала стратегически важной задачей для проведения прикладных исследований в Казахстане. В ряду функциональных производных азот- и кислородсодержащих органических соединений, как основных синтонов для синтеза практически полезных веществ и материалов, можно выделить ряд аминонитрилов и производные азотистых гетероциклов, что связано с их высокой реакционной способностью, дающей возможность широкой химической функционализации. [1,2,3]

Нитрилы α -аминопропановых кислот представляют значительный теоретический и практический интерес, как ценные ключевые полупродукты в процессе синтеза физиологически активных искусственных α -аминокислот и амидов α -аминокислот. [4,5]

Следует отметить, что пиперидиновый и морфолиновый циклы являются важными структурными элементами природных биологических активных соединений, в частности, алкалоидов. Многие аминонитрилы и их производные являются физиологически активными соединениями, включая противовирусную активность [6]. Так, аминонитрил $(CF_3)_2CH(C_6H_5)CH_2NHCH_2CN$ доказанно признан хорошим регулятором липидного метаболизма в организме теплокровных.

Простейший представитель N-аминоацетонитрил ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CN}$) и его производные ингибируют различные ферменты и оказывают большое влияние на эластичность мышц, механические свойства костей, препятствуют введению галлия в ткани [7,8]. Впервые сведения о противоопухолевой активности аминонитрила $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CN}$ были представлены в литературных источниках японскими исследователями Кохе Т. и Сиоирой Т. [9]

Ряд сиднонов и сиднониминов на основе аминонитрилов используют в производстве спазмолитических препаратов, расслабляющих мускулатуру, и лекарственных средств, успокаивающих нервную систему. Активное действие этих препаратов обусловлено, по-видимому, наличием в них фермента CH_2CN . [10]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа потенциально биологически активных соединений нами в лабораторных условиях осуществлен синтез новых α -аминонитрилов, где в качестве исходных реагентов использовались амины гетероциклического ряда (пиперидин, морфолин), алифатического ряда (метиламин, диэтиламин), а также бензиламин и ацетонциангидрин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез и гидролиз нитрилов α -аминопропановой кислоты

Нитрил α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты (I). К раствору 25.55 г (0.3 моль) пиперидина в 12 мл дистиллированной воды при охлаждении (от -5 до 0°C) медленно прибавляли (при перемешивании) 28.08 г (0.33 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь выдержали в течение 30 минут при температуре -5°C , затем 30 минут при температуре 20°C и 2 часа при температуре 40°C . После охлаждения реакционную смесь экстрагировали бензолом. Бензольные вытяжки сушили над прокаленным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток повторно перегнали. У Нитрила α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты (I) температура кипения достигает $92^\circ\text{C}/10$ мм. рт. ст. Продукт при отстаивании кристаллизуется, температура же его плавления составляет $42\text{-}43^\circ\text{C}$. На выходе получили (I) 41.18 г (90.4% от теоретически установленного) целевого продукта.

Нитрил α -метил- α -(N-морфолинил)пропановой кислоты (II). К раствору 8.7 г (0.1 моль) морфолина, растворённого в 5 мл воды, в вышеописанных условиях прибавили 8.94 г (0.11 моль) ацетонциангидрина. На следующем этапе реакционную смесь обработали бензолом. Бензольные вытяжки высушили над безводным Na_2SO_4 . Затем растворитель отгоняли, остаток же подвергли перегонке. Нитрил α -метил- α -(N-морфолинил)пропановой кислоты имеет температуру кипения в $70^\circ\text{C}/3$ мм. рт. ст., $n_{20}^{20}=1.4625$. Выход целевого продукта (II) составил 11.79 г (76.6% от теоретически вычисленного).

Альфа-метил- α -(N-диэтиламино)пропионитрил (III). К раствору массой 3.2 г (0.1 моль) диэтиламина, растворённого в 5 мл воды, в вышеописанных условиях добавили 8.94 г (0.11 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь обработали бензолом. Бензольные вытяжки сушили над безводным Na_2SO_4 . Далее растворитель отгоняли, остаток снова перегнали. Температура кипения α -метил- α -(N-диэтиламино)пропионитрила определена в $49^\circ/3$ мм. рт. ст., $n_{20}^{20}=1.4295$. Выход целевого продукта (III) составил 7.22 г (76% от теоретически вычисленного показателя).

Альфа-метил- α -(N-метиламино)пропионитрил (IV). Раствор 6.75 г (0.1 моль) солянокислого метиламина в 10 мл дистиллированной воды при охлаждении от -5° до 0°C нейтрализовали 5.6 г (0.1 моль) гидроксида калия, после чего медленно прибавили 8.5 г (0.1 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре $-5\text{-}0^\circ\text{C}$, затем 30 минут при температуре 20°C и 2 часа – в пределах 40°C . По окончании реакции смесь экстрагировали бензолом. Бензольные вытяжки просушили над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток вновь подвергли перегонке, получив таким образом α -метил- α -(N-метил-амино)пропионитрила с точкой кипения $67\text{-}72^\circ\text{C}/4$ мм. рт. ст.. Выход целевого продукта (2.9) составил 6 г (68% от теоретически ожидаемого).

Альфа-метил- α -(N-диэтиламино)пропионитрил (III). К раствору массой 16 г (0.15 моль) бензиламина, растворённого в 7 мл воды, в вышеописанных условиях прибавили 13.6 г (0.16 моль) ацетонциангидрина. Реакционную смесь обработали бензолом. Бензольные вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток подвергли перегонке, получив, в результате, α -метил- α -(N-бензиламино)пропионитрил (V) с точкой кипения – $86\text{-}96^\circ\text{C}/2$ мм рт. ст., $n_{20}^{20}=1.4940$. Выход целевого продукта (V), таким образом, составил 23.36 г (89% от целевого).

Гидролиз аминонитрилов

Альфа-метил- α -(N-пиперидинил)пропиоамид (VI). К 9 г (0.058 моль) нитрила α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты постепенно прибавляли по каплям (при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании) 258 г концентрированной H_2SO_4 . Реакционную смесь выдержали 48 часов при 20°C , далее разбавили водой, нейтрализовав 20% раствором аммиака, затем подвергли упариванию до сухого остатка. Продукт реакции извлекли с помощью кипящего бензола. После соответствующей обработки получили 1.95 г (20% от теоретически ожидаемого показателя) кристаллизованного α -метил- α -(N-пиперидинил)-пропиоамида, точка кипения которого – $105^\circ\text{C}/2$ мм. рт. ст. Температура плавления соединения (VI) колеблется в пределах $86^\circ\text{-}87^\circ\text{C}$, растворяется получившееся вещество в этилацетате, бензоле, этаноле.

Альфа-метил-α-(N-диэтиламино)пропиоамид (VII). К 4.2 г (0.0304 моль) α-метил-α-(диэтиламино)пропанитрила (III) нами добавлено (постепенно и по каплям) при охлаждении и интенсивном перемешивании 23.5 г концентрированной серной кислоты. Реакционная смесь выдерживалась 48 часов при 20° С, затем ее разбавили 260 г воды (при охлаждении), далее нейтрализовали 20% раствором аммиака и подвергли упариванию до сухого остатка. Продукт, получившийся в результате реакции, извлекли, подвергнув обработке кипящим бензолом. В итоге получили маслообразную субстанцию, которую очистили, применив метод хроматографирования на силикагеле (элюент бзл.: эт. – 1: 2). На выходе получили 1.95 г (20% от теоретически вычисленного) 2-метил-2-N-диэтиламинопропиоамида (VII) с точкой кипения в 160° С.

Альфа-метил-α-(N-пиперидинил)пропановая кислота (VIII):

Методика 1. Раствор, полученный из 8 г (0.0526 моль) нитрила α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты и 78 мл 2N+NaOH, кипятили в течение 8 часов, затем подкислили соляной кислотой до слабокислой реакции и выпарили на водяной бане досуха. Остаток обработали абсолютным этанолом, отделив образовавшийся хлорид натрия, фильтрат опять же выпарили. Осадок в форме кристаллов был получен под воздействием ацетона. Вес его составил 2.36 г (26.2% от ожидаемого теоретического) (VIII) с температурой плавления определилась в пределах 230°-233° С.

Методика 2. Реакционную смесь из 4.56 г (0.03 моль) нитрила α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты и 6 мл концентрированной HCl кипятили в течение 5 часов, затем резко охладили, отфильтровав хлорид аммония. В фильтрат добавили абсолютный этанол, затем нагревали в течение 5 часов при пропускании через реакционную смесь сухого хлороводорода. На следующем этапе испытания раствор упарили вакуумом до сухого остатка с помощью водоструйного насоса. Сухой остаток обработали изопропиловым спиртом. Продукт (VIII) был выделен в виде гидрохлорида α-метил-α-(N-пиперидинил)-пропановой кислоты (VIII), представляющего собой кристаллы игольчатой структуры. Получил 3.2 г (50% от теоретически вычисленного) (VIII), температура плавления – 240° С.

α-Метил-α-(N-морфолинил)пропановая кислота (IX). Смесь, составленную из 15.2 г (0.097 моль) нитрила α-метил-α-(N-морфолинил)пропановой кислоты (III) и 11 мл концентрированной HCl, подвергли кипячению в течение 5 часов. После соответствующей обработки выделился гидрохлорид α-метил-α-(N-морфолинил)пропановой кислоты в виде кристаллического продукта массой 8.64 г (43% от теоретически ожидаемого) температура плавления которого достигает 174°-175° С.

Альфа-метил-α-(N-диэтиламино)пропановая кислота (X). Согласно методике 2, смесь из 2.9 г (0.025

моль) α-метил-α-(N-диэтиламино)пропанитрила (III) и 5 мл концентрированной HCl кипятили 5 часов. После соответствующей обработки выделился гидрохлорид α-метил-α-(N-диэтиламино)пропановой кислоты в виде кристаллического продукта пластинчатой структуры, массой в 2.17 г (44.5% от теоретически вычисленного) и температурой плавления, равной 225° С.

Альфа-метил-α-(метиламино)пропановая кислота (XI). Раствор из 4.9 г α-метил-α-(метиламино)пропанитрила и 20 мл 2M KOH подвергли кипячению в течение 8 часов. Затем охладили, подкислив соляной кислотой до слабокислой реакции. Затем выпарили досуха на водяной бане. Остаток обработали также абсолютным этанолом. Затем, отделив хлорид натрия, получившийся фильтрат вновь выпарили. Маслообразный продукт кристаллизировался под воздействием ацетонитрила. Кристаллы хорошо растворимы в спирте и воде. Получено 0.64 г (23% от теоретически вычисленного) продукта (XI), точка кипения которого составила 220° С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза α-аминонитрилов нами использовалась реакция конденсации гетероциклических (пиперидин и морфолин) и алифатических аминов (диэтиламин, метиламин) с ацетонциангидрином в водной среде. Таким образом произошло фазовое расслоение продукта реакции от исходных реагентов в водной среде. Структуры веществ были подтверждены анализу с помощью описанных выше физических и химических методов исследования, ИК-спектрофотометрии, ПМР и Масс-спектрометрии.

В ИК-спектре α-метил-α-(N-пиперидинил)-пропановой кислоты I) наблюдается полоса поглощения нитрильной группы при 2216 см⁻¹ и полоса поглощения геминально расположенных метильных групп фиксируется при 1387 см⁻¹.

Циангидрин, в составе которого содержатся нитрильная и гидроксильная группы, разделённые только одним углеродом, обладает специфическими свойствами и высокой реакционной способностью.

Атом углерода, вследствие соседства с двумя заместителями (-CN и OH), обладающими отрицательным индуктивным эффектом, имеет реакционный центр, доступный для атаки нуклеофильными агентами.

Реакция аминирования циангидрина относится к реакциям нуклеофильного замещения второго порядка. По-видимому, взаимодействие происходит, когда амин сталкивается с молекулой циангидрина со стороны, наиболее удалённой от гидроксила [11]. Переходное состояние можно представить в виде формулы (рисунок 1):

Так, повышенная скорость реакции аминирования ацетон-циангидрина в полярных растворителях, по сравнению с апротонными, объясняется большими сольватирующими способностями молекул растворителя, что характерно для нуклеофильных реакций SN2 с нейтральными нуклеофилами. [11]

Для получения новых гетероциклических α-аминокислот нами исследована реакция гидролиза α-аминонитрилов (I-IV). Предварительно рассчитали распределение электронных плотностей и зарядов в структурах α-аминонитрилов, используя в этих целях программное обеспечение HyperChem [12]. Из полученных α-аминонитрилов только соединение I является кристаллическим веществом с острым специфическим запахом, остальные соединения (II-IV) – жидкие вещества. Однако именно они являются кристаллическими, в форме гидрохлоридов.

Гидролиз α-аминонитрилов (I-IV) осуществляли в разных условиях. При проведении реакции в концентрированной серной кислоте (при комнатной температуре) образуются преимущественно амиды (VI, VII), в то время как в щелочной среде гидролиз проходит вплоть до образования кислоты. [12, 13, 14, 15]

Состав и структура соединений в результате синтеза и модификации нитрилов α-аминопропановой кислоты (I-VII) доказаны на основании результатов ИК-спектроскопии (рисунок 2). [12]

В ИК-спектре α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VIII) наблюдали полосы поглощения, характерные для аминокислот: 1764 см⁻¹ (карбонильная группа), 2624 см⁻¹, 2141 см⁻¹ (карбоксильная группа в диссоциированном виде). Следовательно, структура в кристаллическом состоянии сохраняется в цвиттерийной форме.

В ИК-спектре амида α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VI) нами отмечены две четкие характерные полосы поглощения незамещенной амидной группы в области 3430 и 3181 см⁻¹, а также высокоинтенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области 1677 см⁻¹.

В ПМР-спектре амида α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VI) в ДМСО прописываются ха-

рактерные сигналы пиперидинового кольца. Сигналы 6 протонов метиленовых групп в положениях 3,4,5 пиперидинового кольца проявились в виде мультиплета в области 1.52 м.д. Сигнал четырех протонов метиленовых групп в положении 2,6 пиперидинового кольца проявлялся в виде мультиплета в области 2.5 м.д. Сигналы 6 протонов двух метильных групп, расположенных геминально у C₂, резонировали в виде синглета в области 1.3 м.д. Сигналы протонов амидной группы прописаны в виде синглета в области 7.0 м.д.

В масс-спектре амида α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты (VI) не наблюдался пик молекулярного иона с m/z 170 вследствие неустойчивости образующегося под воздействием электронного удара молекулярного иона. Набор осколочных ионов с m/z (%) получился следующим: 127 (12), 126 (100), 124 (1.5), 112 (0.5), 111 (0.5), 110 (2.5), 96 (2), 85 (2), 84 (8), 70 (16), 58 (22), 55 (13), 44 (16), 42 (22), 41 (45), 39 (14).

В ИК-спектре соединения (VII) наблюдались опять же две четкие характерные полосы поглощения незамещенной амидной группы в области 3329 и 3228 см⁻¹, а также высокоинтенсивная полоса поглощения карбонильной группы в амидной группировке, в области 1685 см⁻¹.

В ПМР спектре α-метил-α-(N-диэтиламино)пропиоамида (VII) в ДМСО сигналы метильных групп C(CH₃)₂ представлены в виде триплета в области 2.5 м.д., интенсивностью в 6 протонов. Сигналы метильных групп N(CH₂CH₃)₂ резонируют в области 1.15 м.д. в виде триплета интенсивностью в 6 протонов, а метиленовые группы – в виде мультиплета в области VIII м.д. Амидные протоны резонируют при 6.2 м.д.

Отметим, что ранее нами для соединения нитрил α-метил-α-(N-пиперидинил)пропановой кислоты бы-

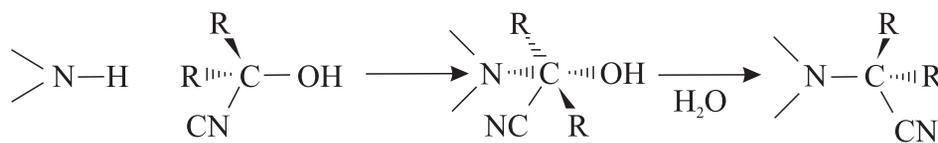


Рисунок 1 – Реакция аминирования циангидринов

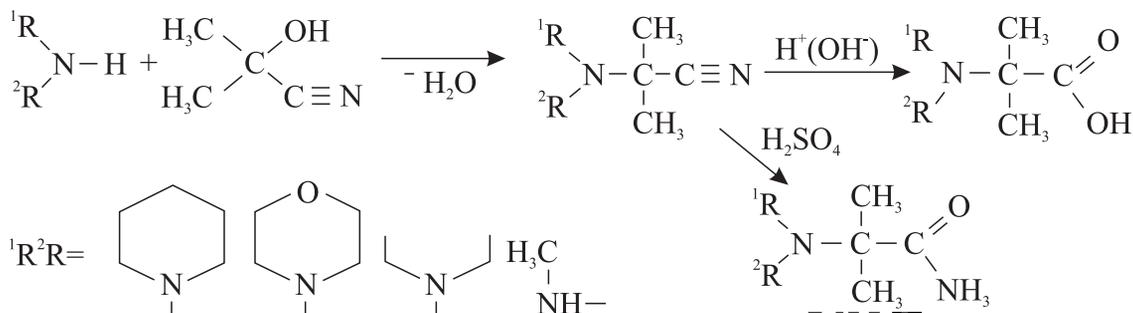


Рисунок 2 – Схема синтеза и модификации нитрилов α-аминопропановой кислоты

ла определена биологическая активность, показывающая спазмолитическую, анальгетическую и умеренную антимикробную активность, но достаточно высокую острую токсичность при внутрибрюшинном введении [14]. С целью снижения острой токсичности мы работаем над модификацией структуры молекулы. В настоящее время занимаемся синтезом сложных эфиров новых гетероциклических аминокислот.

Однако в процессе работы мы столкнулись с очень низкими выходами, что, по-видимому, связано с нахождением α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты и α -метил- α -(N-морфолинил)пропановой кислоты в цвиттер ионных формах, что затрудняет синтез сложных эфиров в обычных условиях.

ВЫВОДЫ

На основании полученных в ходе лабораторных исследований данных о биологической активности нитрила α -метил- α -(N-пиперидинил)пропановой кислоты, обладающего широким спектром биологической активности, нами выбрано направление модификации структуры в целях поиска новых производных с лучшими свойствами и биологической активностью.

Таким образом, нами были синтезированы нитрилы α -аминопропановой кислоты и описаны различия в условиях щелочного и кислотного гидролиза, кото-

рый приводит к образованию аминокислот и аминокислотам соответственно.

Состав и структура синтезированных соединений доказаны на основании ИК-спектрофотометрии, ПМР-спектроскопии и масс-спектрологии.

SUMMARY

BEKEZHANOVA T.S.¹, BERILLO D.A.¹,

¹Kazakh national medical university named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

A-AMINOPROPANIC ACID NITRILE DERIVATIVES

The work presents the synthesis of new α -aminonitriles, where the heterocyclic amines – piperidine, morpholine – were used as starting reagents; aliphatic series – methylamine, diethylamine, as well as benzylamine.

Acidic and basic hydrolysis of α -aminonitriles were carried out leading to formation of α -aminoacids and α -aminoamides, which were purified via recrystallization.

Structures of obtained compounds were confirmed using FT-IR spectrophotometry and H-NMR spectroscopy and element analysis.

Keywords: α -aminonitrile, piperidine, substance, morpholine, diethylamine, α -aminoacids, α -aminoamides, COVID-2019, pandemic.

Литература:

1. Лапа Г.Б., Толкачев, О.Н., Использование кислотокатализируемой циклизации нитрилов в синтезе 3-аминоизохинолинов (обзор). – Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – №24. – С. 3-6.
2. Canavelli P., Islam S., Powner M.W. Peptide ligation by chemoselective aminonitrile coupling in water. – Nature. – 2019. – №571 (7766). – P. 546-549. [Электронный ресурс]: <https://www.nature.com>.
3. Indalkar K.S., Khatri C.K., Chaturbhuj, G.U. Expedient and efficient synthesis of Strecker's α -aminonitriles catalyzed by sulfated polyborate. – Tetrahedron Letters. – 2017. – №58 (22). – P. 2144-2148.
4. Гусейнов Ф.И., Писцов М.Ф., Лаврова О.М., Бурангулова Р.Н., Гарифуллин М.Р. Функционально замещенные нитрилы. – Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – №15(14). – С. 312-318.
5. Дюмаева И.В., Рольник К.Б., Мовсумзаде Э.М. Синтез циклических нитрилов и их координированных d-элементами производных. – Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2009. – №52(3). – С. 124-125.
6. Губанова Г.С., Желонкина Д.А., Запасака И.А. Синтез и противовирусная активность органических и фосфорорганических производных α -аминонитрилов. – Химико-фармацевтический журнал. – 1992. – Т. 7. – №8. – С. 60-62.
7. Патент №4629776 (США) «Способ получения полиамидов из α -амино-нитрилов с использованием окислов серы как катализаторов. Авторы: Куратоло Б.С., Сентмен Р.С., Кофби Дж.П. Опубликовано: РЖХим.19С498П, 1987.
8. Kouznetsov V.V., Galvis C.E.P., Strecker reaction and α -amino nitriles: recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. – Tetrahedron. – 2018. – №74(8). – P. 773-810.
9. Патент №56-5219 (Япония) «Получение амидов α -аминокарбоновых кислот». Авторы: Ямада С., Кохе Т., Сиоира Т. Опубликовано: РЖХим. 24Н56П, 1981.
10. Патент №3758501 (США) «Substituted heterocyclic derivatives of apizine». The authors: Joseph W.V., Gibls G.G. Published: РЖХим. Н449П, 1974.
11. Реутов О.В., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2004, с. 94-117.
12. Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С. Синтез и превращения аминокислот гетероциклического ряда. – Вестник КазНУ, серия «Химия». – 2006. – Т. 41. – №1. – С. 5-11.
13. Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С. Производные аминокислот гетероциклического ряда. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». – город Алматы, 2007, с. 48-52.
14. Патент №22017 (Инновационный патент РК) «Нитрил 2-метил-2-(N-пиперидинил)пропановой кислоты, обладающий анальгетической, спазмолитической и антимикробной активностью. Авторы: Берилло Д.А., Ахмедова Ш.С., Шин С.Н., Берилло О.А. Опубликовано: Бюллетень №12, 2009.
15. Berillo D.A., Turmukhanova M.Zh., Ahmedova Sh.S. Synthesis and biological activity of iminoethers of 2-methyl-2-aminoderivatives of propane acid // Materialy VI Mezinárodní vědecko-praktická conference «DNY VĚDY-2010» 27.03.2010-05.04.2010. – Praha: 2010, p. 21-23.

МРНТИ: 76.29.59, 76.29.37

ВОРСЛОВ Л.О.¹,¹ООО «Гармония», г. Ярославль, Российская Федерация

ОБЩАЯ И ВОЗРАСТНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ:

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН (ЧАСТЬ I)

Возрастные изменения, как известно, влияют на гормональный статус. С годами уменьшается содержание тестостерона, вследствие чего диагностируется повышенный эстроген у мужчин. Но возраст – не единственная причина увеличения количества гормона в крови. Этиология гормонального сбоя обусловлена лишним весом, высокой концентрацией ароматазы, злоупотреблением пива, неправильным питанием и другими провоцирующими факторами. Так, в последнее время к ним прибавились лекарственные средства для лечения язвенных заболеваний и стероидные анаболики.



АННОТАЦИЯ

Эстрогены (женские половые гормоны) являются важными половыми гормонами как для женщин, так и мужчин, хотя традиционно проблемы, связанные с нарушениями синтеза и метаболизма эстрогенов, рассматриваются, прежде всего, применительно к женской части популяции. Однако представленный авторами обзор позволяет по-другому посмотреть на роль и значение эстрогенов для мужского организма. В первой части составленного нами литературного обзора разными учеными освещаются вопросы общей и возрастной эндокринологии эстрогенов и приводятся результаты клинико-экспериментальных исследований, отражающих физиологические функции эстрогенов и патологические последствия нарушений синтеза и метаболизма эстрогенов в мужском организме.

Ключевые слова: эстрогены, мужчина, эндокринология, физиология, патофизиология.

ВВЕДЕНИЕ

По образному выражению Бернштейна Л.М., «...если бы эстрогенов не было, их стоило бы придумать. У эстрогенов очень много таких свойств и особенностей, благодаря которым любой их анализ превращается, подобно известной эволюции кино, из плоского и серого в объемный и цветной» [1]. Исследования эстрогенов у мужчин берут начало в 30-х годах XX века и активно продолжаются в XXI веке [2,3]. Сегодня закономерно возникает вопрос: так ли проста гендерная эндокринология, традиционно основанная на взглядах, что мужские гормоны нужны только мужчинам, а женские половые гормоны – только женщинам,

или между полами больше эндокринологической общности, чем разницы?

ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН

Эстрогены представлены тремя основными циркулирующими фракциями: эстроном, эстриолом и 17 β -эстрадиолом [4,5]. Ежедневно у здорового мужчины синтезируется около 30-45 мкг 17 β -эстрадиола и 65 мкг эстрона. Приблизительно 7 мкг 17 β -эстрадиола в сутки секретируется непосредственно яичками, еще 17 мкг образуется путем превращения тестостерона и 22 мкг – из эстрона путем восстановления 17-кетогруппы под действием 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. [4,5]

У мужчин только 20% эндогенных эстрогенов синтезируется непосредственно в яичках, а остальные 80 процентов – в периферических тканях за счет ароматизации, в результате которой (как правило) образуется преимущественная форма эстрогенов у мужчин, то есть 17 β -эстрадиол (далее – эстрадиол). [4,6]

Яички могут также секретировать эстрадиол опосредованно, путем стимуляции гонадальных и экстрагонадальных герминативных клеточных опухолей (гермином), секретирующих хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), или опухолей из нетрофобластической ткани, таких как гигантоклеточная карцинома легких, желудочные или почечно-клеточные карциномы. Все эти образования получили название «эктопические продуценты ХГЧ». [7,8]

Подавляющее количество эстрогенов у мужчин образуется из тестостерона. В физиологических условиях трансформация андрогенов в эстрогены происходит при участии специфического фермента цитохром-Р450-ароматазы, расположенного в эндоплазматическом ретикулуме клеток, и состоит из трех основных этапов, два из которых являются обычными реакциями гидроксирования, а третий – перекисным окислением угловой металльной группы в положении С19 [9]. Поэтому процесс перехода андрогенов в эстрогены получил название «ароматизация». Ароматаза кодируется геном семейства цитохромов Р450 (СYP19), локализованным у человека на хромосоме 15 (15q21.1). Ген ароматазы включает в себя 10 экзонов. Причем, стартовый участок трансляции располагается в экзоне II [10]. 5'-область гена ароматазы содержит несколько последовательностей, каждая из которых может считаться как некодирующий экзон I. [11,12]

Выраженная экспрессия гена ароматазы выявлена у человека в головном мозге, жировой ткани, коже, печени, плаценте, хондроцитах, молочных (грудных) железах и эндотелиальных клетках [12]. Кроме того, клетки эпителия и в большей степени стромы предстательной железы у мужчин продемонстрировали присутствие ароматазы, которая обеспечивает локальный простатический синтез эстрогенов (эстрадиола, эстрона, эстриола) из локальных форм андро-

генов (5 α -андростендиона, 5 α -дигидротестостерона и 17-гидрокситестостерона). [6]

Наибольшая часть эстрадиола в плазме крови связана с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и альбуминами, и только 1-2% присутствует в свободной форме, представленной биологически активной фракцией, способной проникать в клетки [4,5]. В норме уровень эстрогенов у молодых здоровых мужчин в сыворотке крови невысокий и составляет, в среднем, 73,4 \pm 29,1 пмоль/л (или 0,0 \pm 7,9 пг/мл). Этот показатель существенно ниже, чем, например, у женщин в ранней фолликулярной фазе (203,3 \pm 37,8 пмоль/л, или 55,4 \pm 10,3 пг/мл) [13]. У молодых мужчин выявлена четкая корреляция между уровнями тестостерона и эстрадиола, а также их свободных фракций. [5,6]

ВОЗРАСТНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН

До настоящего времени окончательно не выяснен характер возрастных изменений синтеза эстрадиола у мужчин. Так как синтез тестостерона снижается с возрастом, следовало бы ожидать возрастного снижения и уровня эстрадиола, поскольку тестостерон является основным прогормоном для синтеза эстрогенов у мужчин.

Однако в исследовании MMAS (2006) был выявлен более высокий уровень эстрадиола у пожилых мужчин по сравнению с молодыми, хотя в других работах, напротив, показано, что у мужчин в возрасте 60 лет уровень эстрадиола на 30% ниже, чем у 30-летних. [14]

Кроме того, достоверно неизвестно, насколько часто у мужчин с возрастным гипогонадизмом имеются клинические проявления, обусловленные дефицитом свободного эстрадиола. На фоне нормального содержания андрогенов возможен изолированный дефицит эстрогенов. Такое состояние вызвано, как правило, врожденным дефицитом ароматазы и является уникальной моделью в целях изучения роли эстрогенов у мужчин. В последнее время в литературе описано несколько подобных случаев [15,16,17]. Случаи эти исследователи объясняют мутацией гена ароматазы. У всех пациентов отмечался остеопороз с переломами костей, при этом сохранялись открытыми зоны роста эпифизов трубчатых костей. [18]

Скорее всего, уровень эстрогенов у мужчин с возрастом может как снижаться, так и повышаться, не смотря на то обстоятельство, что уровень предшественника эстрадиола – тестостерона – в процессе старения у мужчин неуклонно и постепенно снижается. [19]

С одной стороны, сниженную потребность в эстрогенах у пожилых мужчин можно объяснить уменьшением синтеза андрогенов. Однако с возрастом изменяется строение тела: количество ткани скелетных мышц снижается, а количество жировой ткани и вместе с ней фермента ароматазы увеличивается, даже если вес при этом не изменился (саркопения и саркопеническое ожирение). [20]

Кроме того, с возрастом активность ароматазы повышается [21]. Поэтому пожилые мужчины нередко имеют даже более высокие уровни эстрадиола, чем женщины аналогичного возраста в постменопаузе. [22]

При этом с возрастом у мужчин уровень сыровоточного ГСПС также увеличивается, поэтому уровень свободного (биодоступного) эстрадиола с возрастом несколько уменьшается [23]. Но, с другой стороны, индекс массы тела (ИМТ) и уровень ГСПС обратно пропорциональны, поэтому у стареющего мужчины с ожирением уровень эстрадиола в крови может, напротив, повышаться. [24,25]

Как известно, количество жировой ткани у мужчин коррелирует с уровнем эстрогенов [26,27]. Следовательно, ожирение (по мнению ряда исследователей) является одним из ведущих механизмов, приводящих к снижению уровня тестостерона и повышению уровня эстрогенов у мужчин [28,29,30]. Поскольку количество жировой ткани с годами увеличивается, вполне вероятно, что физиологическое повышение активности ферментного комплекса ароматазы при нормальном старении, являясь, таким образом, причиной большего числа случаев бессимптомной гинекомастии и у мужчин пожилого возраста [31]. Например, было выявлено прогрессирующее повышение частоты возникнове-

ния гинекомастии при возрастании ИМТ, являющееся результатом местного параокринного влияния на железистую ткань молочных желез эстрадиола, продуцируемого с убаеололярной жировой тканью [32].

ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН

Эффекты эстрогенов в мужском организме могут быть физиологическими и патофизиологическими, в зависимости как от абсолютного уровня их содержания в плазме и клетках, так и от соотношения с тестостероном, являющимся важнейшей гормональной константой у мужчин [4,5]. Основными точками приложения эффекта эстрогенов у мужчин являются центральная нервная, костная, сердечно-сосудистая, мочеполовая и репродуктивная системы, а также печень и грудные (молочные) железы, что и предопределяет появление соответствующих групп клинических симптомов их поражения при нарушениях баланса эстрогенов в организме.

С наибольшей очевидностью наличие эффектов эстрогенов можно оценить у мужчин с врожденными нарушениями их синтеза. Так, своеобразной «гормональной моделью», отражающей влияние избыточной концентрации женских половых гормонов (гиперэстрогемии) на метаболизм у мужчин, является редкое ге-

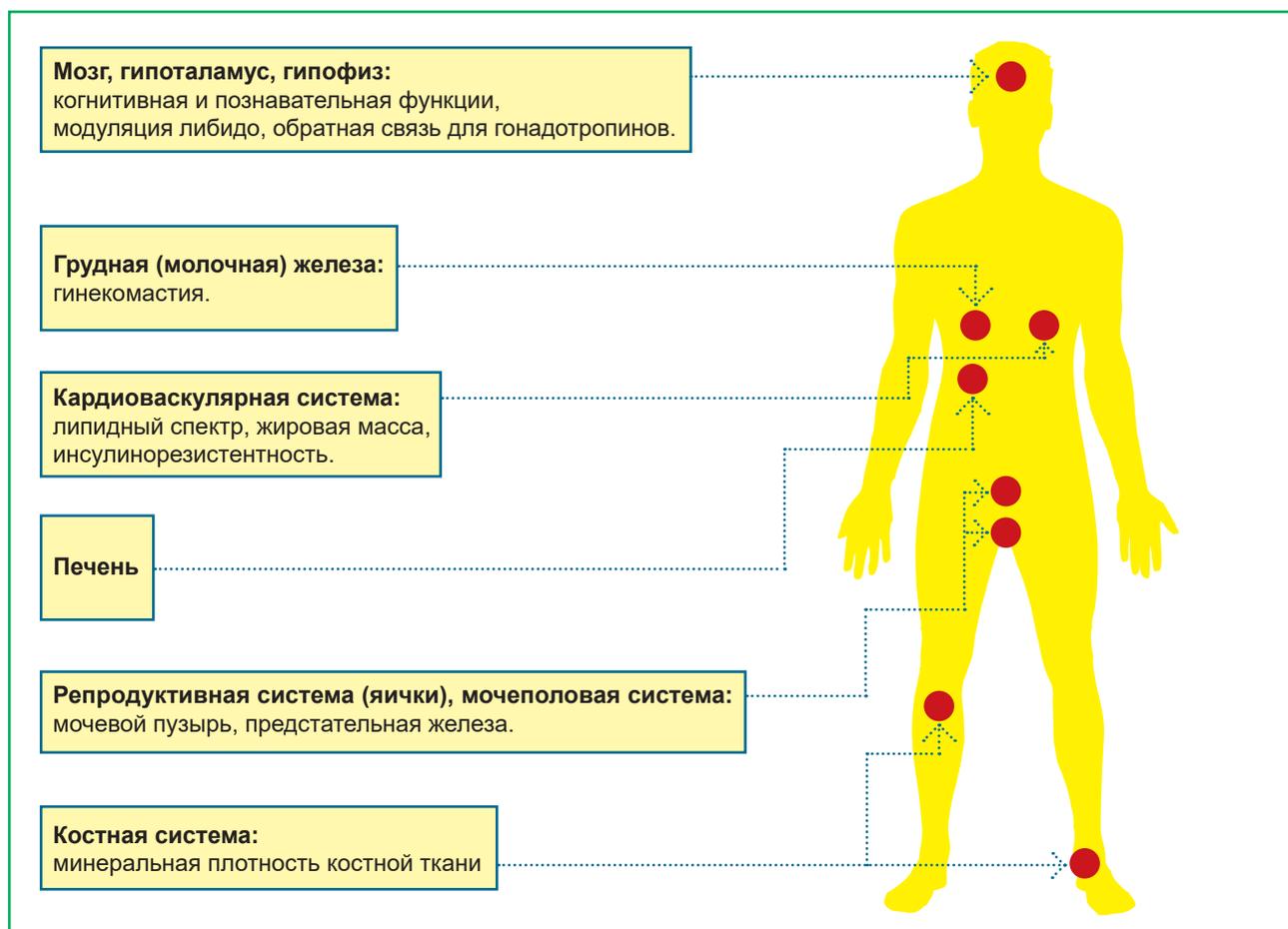


Рисунок – Основные таргеты метаболических эффектов эстрогенов у мужчин [4,5,6]

нетическое заболевание под названием «Синдром избытка ароматазы» [33]. При этом заболевании не кодирующие регионы гена CYP19 по непонятным причинам активизируются, что, при отсутствии изменений в механизме, приводит к гиперактивности ароматазы. Этот процесс сопровождается развитием гинекомастии в препубертатном периоде и ускоренным ростом в детстве за счет повышения активности хрящевой и костной ткани на фоне местного увеличения уровня эстрадиола. Однако после пубертата скорость метаболизма костной ткани резко падает. В результате, пациенты с синдромом избытка ароматазы становятся низкорослыми в зрелом возрасте, что дополнительно сочетается с неполной вирилизацией. Яички у таких пациентов обычно меньше нормы и имеют тестоватую структуру. В этом случае, хотя уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) обычно нормальный, уровень андрогенов (андростендион, тестостерон, 5 α -дигидротестостерон) в сыворотке очень низкий. Концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) также низкая и не стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном, а соотношение эстрадиола и тестостерона очень высокое. [33]

Противоположной моделью, характеризующей последствия дефицита эстрогенов (эстрогеновой депривации) для мужского организма, являются различные мутации гена эстрогеновых рецепторов α -или β -типа или гена ароматазы [34]. В настоящее время описано около 300 мутаций генов эстрогеновых рецепторов, при которых организм лишается физиологических эффектов эстрогенов, несмотря на нормальное или даже очень высокое содержание их в сыворотке крови, так как патология эстрогеновых рецепторов не позволяет эстрогенам поступать в клетку и запускать в ДНК эстроген-зависимые функции (синдром резистентности к эстрогенам или эстрогенорезистентность) [15,16,17,18]. При дефектах гена ароматазы организм лишается нужного эффекта от эстрогенов в силу того, что отсутствует основной фермент процесса трансформации андрогенов в эстрогены, а именно, важного для организма ароматаза (рисунок).

Этот процесс описан в литературе как синдром дефицита ароматазы [35]. Данный феномен хорошо изучен на лабораторных моделях самцов животных, у которых на фоне блокады эстрогеновых рецепторов развивались (как и у человека) остеопороз, ожирение, жировая дистрофия печени и бесплодие. [36,37]

В мужском организме обнаружены два типа эстрогеновых рецепторов: α и β . Эстрогеновые рецепторы α -типа находятся в аденогипофизе, яичках, печени, почках, костях и головном мозге [38,39]. Рецепторы β -типа обнаружены в костях, хрящах, желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, простате, коже и мочевом пузыре [38,39]. В последние годы проведены исследования, позволившие открыть два типа эстрогеновых рецепторов и создать лабораторную модель мыши с неактивными рецепторами к эстрогенам α - или β -типа (estrogen receptor knock-out, ERKO). [40]

Важнейшей универсальной функцией эстрогенов у мужчин является обеспечение ими механизма обратной отрицательной связи для гонадотропинов (ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ), в результате которой снижаются амплитуда и частота пульсирующей секреции ЛГ. Таким образом, уменьшается синтез тестостерона в яичках. [4,5,66,38,39]

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ У МУЖЧИН

Управление эстрогенами в клинической практике достаточно сложное, так как существующие рутинные иммуноферментные методы определения уровня 17 β -эстрадиола, как основного эстрогена у мужчин, характеризуются высокой долей погрешностей при его измерении. Не имеет смысла также определять циркадные ритмы эстрогенов, которые в большинстве случаев не совпадают с такими же для тестостерона.

Таким образом, в настоящее время в клинической практике, по мнению авторов изученных нами публикаций, мы не можем объективно и точно интерпретировать результаты измерения уровня эстрадиола в сыворотке крови, что существенно ограничивает клиническую значимость гормонального скрининга на эстрогены у мужчин. Примерно такая же ситуация сложилась и вокруг общего тестостерона, определение которого у мужчин также выполняется на основе радиоиммунных методов измерения, имеющих довольно большие погрешности в показателях даже в диапазоне референта общего тестостерона у здоровых мужчин (8-15 нмоль/л). Поэтому Международное общество по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM) в 2013 г. в своих рекомендациях высказало пожелание о повсеместном переходе с иммуноферментных методов на тандемную хромато-масс-спектрометрию (мультистероидный анализ), которая считается «золотым стандартом» для определения уровня всех половых стероидов в сыворотке крови. [41]

Выражаем надежду, что, с накоплением новых объективных результатов лабораторного измерения уровней всех половых стероидов в крови (андрогенов, гестагенов, эстрогенов), мы сможем точнее сопоставить их с клиническими данными, чтобы лучше понять физиологические и патофизиологические эффекты женских половых гормонов в мужском организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени получены уникальные данные о важной физиологической роли эстрогенов в мужском организме, которые позволяют пересмотреть моногормональную андрогенную концепцию мужской эндокринологии и признать, что разделение половых гормонов на «мужские» и «женские», на котором воспитано не одно поколение современных врачей различных специальностей, есть большая и трагическая методологическая ошибка предшествующей истории развития эндокринологии (во многом из-за ухудшения экологии).

А именно: при таком узком подходе современная наука уже не в состоянии правильно и адекватно отвечать на ключевые гендерные вопросы, которые ставит клиническая практика. Поэтому тема половых гормонов (как мужских, так и женских) сегодня немыслима без критической и объективной переоценки роли эстрогенов в мужском организме.

SUMMARY**VORSLOV L.O.¹,**¹*Clinic "Garmoniya", Yaroslavl c.,
Russian Federation***THE ROLE OF ESTROGENS AT MEN.
GENERAL AND DEVELOPMENTAL
ENDOCRINOLOGY, PHYSIOLOGY****AND PATHOPHYSIOLOGY S.YU. OF
ESTROGENS AT MEN (SECTION I)**

Estrogens (female sex hormones) are important sex hormones for women and men, although traditionally the problems associated with impaired synthesis and metabolism of estrogens are considered, especially in relation to the female population. However, presented an overview allows for a different look at the role and significance of estrogens for men. In the first part of the literature review highlights issues of general endocrinology and age of estrogens and the results of clinical and experimental studies, reflecting the physiological functions of estrogens and pathophysiological consequences of violations of the synthesis and metabolism of estrogens in male organism.

Keywords: estrogens, man, endocrinology, physiology, pathophysiology.

Примечание. Полная версия статьи коллектива авторов (ТЮЗИКОВ И.А., КАЛИНЧЕНКО С.Ю., ВОРСЛОВ Л.О., ТИШОВА Ю.А.) опубликована в журнале «Андрология и генитальная хирургия», 2014, №4, с. 8-12.

Литература:

1. Бернштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). – СПб.: Наука, 1998, 172 с.
2. Geschickter C.F., Lewis D., Hartman C.G. Tumors of the breast related to the oestrin hormone. – American Journal of Cancer Research. – 1934;21:828-59.
3. May J.A., Stimmel B.F. Estrogen metabolism in men. – CalifMed. – 1955;82(3):171-5. [Электронный ресурс]: scribd.com.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – Москва: Издательство «Практическая медицина», 2009, 400 с.
5. Jockenhovel F. Male hypogonadism. – Auflage-Bremen: UNI-MED, 2004, 188 p. [Electronic resource]: www.vetpress.ru/jour/article/view/1232.
6. Töke J., Czirjak G., Bezzegh A. et al. Effects and significance of estradiol in men. – Orv Hetil, 2014;155(23):891-6.
7. Carruba G. Aromatase in non tumoral and malignant human liver tissues and cells. – Annals of the New York Academy of Sciences. – 2009;1155:187-93.
8. Moreau F., Mitre H., Benhaim A. et al. Aromatase expression in the normal human adult adrenal and in adrenocortical tumors: biochemical, immunohistochemical, and molecular studies. – European Journal of Endocrinology. – 2009;160(1):93-9.
9. Akhtar M., Njar V., Wright J.N. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes. – J Steroid Biochem Mol Biol. – 1993;44(4-6):375-87.
10. Mendelson C.R., Means G.D., Mahendroo M.S., et al. Use of molecular probes to study regulation of aromatase cytochrome P-450. – Biol Reprod. – 1990; 42(1):1-10.
11. Bulun S.E., Sebastian S., Takayama K. et al. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. – J Steroid Biochem Mol Biol. – 2003;86(3-5):219-24.
12. Chen S., Besman M.J., Sparkes R.S., et al. Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. – DNA 1988;7(1):27-38.
13. Yeap B.B., Alfonso H., Chubb S.A., et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. – J Clin Endocrinol Metab. – 2012;97(11):4030-9.
14. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. – Diabetes Care 2000;23(4):490-4.
15. Carani C., Qin K., Simoni M. et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. – N Engl J Med. – 1997;337(2):91-5.
16. Deladoëny J., Flück C., Bex M. et al. Aromatase deficiency caused by a novel P450 arom gene mutation: impact of absent estrogen production on serum gonadotropin concentration in a boy. – J Clin Endocrinol Metab. – 1999;84(11):4050-4.
17. Herrmann B.L., Saller B., Janssen O.E., et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. – J Clin Endocrinol Metab – 2002;87(12):5476-84.
18. Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R., et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. – J Clin Endocrinol Metab. – 1995;80(12):3689-98.
19. Muller M., den Tonkelaar I., Thijssen J.H., et al. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. – European Journal of Endocrinology. – 2003;149(6):583-9.
20. Vermeulen A., Goemaere S., Kaufman J.M. Testosterone, body composition and aging. – Journal of endocrinological investigation. – 1999;22(5 Suppl):110-6.
21. Hemsell D.L., Grodin J.M., Brenner P.F., et al. Plasma precursors of estrogen. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. – J Clin Endocrinol Metab. – 1974;38(3):476-9.
22. Rothman M.S., Carlson N.E., Xu M., et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone lev-

els across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. – S-2011;76(1-2):177-82. [Electronic resource]: <https://www.steroid.com>.

23. van den Beld A.W., de Jong F.H., Grobbee D.E., et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000;85(9):3276-82.

24. Rohrmann S., Shiels M.S., Lopez D.S., et al. Body fatness and sex steroid hormone concentrations in US men: results from NHANES III. – Cancer Causes Control. – 2011;22(8):1141-51.

25. Simpson E.R. Sources of estrogen and their importance. – J Steroid Biochem Mol Biol. – 2003;86(3-5):225–30.

26. Simpson E.R. Genetic mutations resulting in estrogen insufficiency in the male. – Mol Cell Endocrinol. – 1998;145(1-2):55-9.

27. Wang F., Vihma V., Soronen J. et al. 17-β-Estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. – J Clin Endocrinol Metab. – 2013;98(12):4923-31.

28. Schneider G., Kirschner M.A., Berkowitz R., et al. Increased estrogen production in obese men. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1979;48(4): 633-8.

29. Zumoff B., Strain G.W., Kream J., et al. Obese young men have elevated plasma estrogen levels but obese premenopausal women do not. – Metabolism. – 1981;30(10):1011-4.

30. Gates M.A., Mekary R.A., Chiu G.R., et al. Sex steroid hormone levels and body composition in men. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013;98(6):2442-50.

31. Wang F., Vihma V., Badeau M., et al. Fatty acyl esterification and deesterification of 17β-estradiol in human breast subcutaneous adipose tissue. – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012;97(9):3349-56.

32. Braunstein G.D. Gynecomastia. – The New England Journal of Medicine. – 2007;357(12):1229-37.

33. Fukami M., Shozu M., Soneda S., et al. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. – J Clin Endocrinol Metab. – 2011;96(6):1035-43.

34. Rochira V., Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. – Nat Rev Endocrinol. – 2009;5(10):559-68.

35. Harada N. Aromatase deficiency Nihon Rinsho. – 2006;Suppl 2:555-60.

36. Das S.K., Taylor J.A., Korach K.S., et al. Estrogenic responses in estrogen receptor alpha deficient mice reveal a distinct estrogen signaling pathway. – Natl Acad Sci USA – 1997;94(24):12786-91.

37. Singh M., Sétáló G. Jr., Guan X., et al. Estrogen-induced activation of the mitogen-activated protein kinase cascade in the cerebral cortex of estrogen receptor-alpha knock-out mice. – Journal of Neuroscience – SCI Journal. – 2000;20(5):1694-700.37.

38. Нишлаг Н., Бере Г.М. Андрология: мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. / Пер. с англ. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005, 554 с.

39. Шилл В.Б., Комхаир Ф., Харгрив Т. (ред.). Клиническая андрология. / Пер. с англ. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 800 с.

40. Devanesan P., Santen R.J., Bocchinfuso W.P., et al. Catechol estrogen metabolites and conjugates in mammary tumors and hyperplastic tissue from estrogen receptoralpha knock-out (ERKO)/Wnt-1 mice: implications for initiation of mammary tumors. – Carcinogenesis. – 2001;22(9):1573-6.

40. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Kalinchenko S., Tishova Y. Recommendations on the diagnosis, and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. – Aging Male. – 2013;16(4):143-50.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Популярные энтеросорбенты могут быть небезопасны для отдельных групп людей

Специалисты выяснили, что популярные энтеросорбенты – средства, назначаемые при различных интоксикациях, могут быть небезопасны для отдельных групп людей.

До недавнего времени беременным назначался препарат «Смекта», изготовленный на основе глины. Но Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и изделий медицинского происхождения Франции разослало всем медицинским работникам и провизорам в аптеки предупреждение о том, что этот препарат и его аналоги из глины не рекомендуются к назначению детям младше 2 лет, беременным и кормящим женщинам.

В составе глины, которую используют для производства этого препарата, был обнаружен свинец. Он, по словам экспертов, может оказывать токсичное действие на развитие головного мозга плода и ребенка. Учитывая полученную информацию, Российское общество акушеров-гинекологов выпустило рекомендацию, в которой указано, какой вред препарат «Смекта» может нанести здоровью беременных и кормящих женщин.

В Обществе отметили, что в России продается достаточно качественных современных лекарственных препаратов, которые успешно применяются во всем мире уже не одно десятилетие при острой диарее у беременных и кормящих матерей.

Беременные женщины – особая категория пациентов для врача любой специальности по причине сложности подбора адекватной и безопасной терапии. Ведь в случае необходимости назначения лекарственного средства нужно учитывать риск для двоих, то есть матери и будущего ребенка.

При беременности могут возникать состояния, когда без приема энтеросорбента не обойтись. Важно, чтобы выбор средства для энтеросорбции у беременных был правильным и гарантировал безопасность.



medlinks.ru

МРНТИ: 34.35.15, 34.45.01

ЖЕКСЕНБАЙ Н.^{1,2}, НАБИЕВА Ж.С.², АМИРХАНОВА А.Ш.¹, КИЗАТОВА М.Ж.¹, ИСКАКОВА Г.К.²,
¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, ²Алматинский технологический университет, г. Алматы

АКТУАЛЬНОСТЬ СОЗДАНИЯ ПЕКТИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ С ДЕТОКСИКАЦИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ

Пектин в последнее время получил широкое распространение в пищевой, как структурообразователь и загуститель, медицинской и фармацевтической промышленности (как физиологически активное вещество для доставки лекарственных средств). Это пищевое растительное волокно снижает вредное воздействие источников радиации и загрязненного воздуха в экологически неблагоприятной среде обитания человека.



АННОТАЦИЯ

Наше исследование посвящено актуальному тренду современного здравоохранения: обеспечению населения каждой страны экологически чистыми и безвредными для человека продуктами питания. В публикации представлена достоверная информация о заболеваниях жителей Европы, России, Казахстана, вызванных негативным воздействием экологических факторов и проживанием в неблагоприятной окружающей среде.

По данным ВОЗ, в 2016 году около 23% случаев смертности было связано с экологическими рисками (загрязнение воздуха, почвы, воды, влияние химических агентов и прочего). Создание пектинсодержащих молочных продуктов, обладающих способностью снижать экологическую нагрузку, связывать ионы тяжелых металлов в нерастворимые коллоиды, в то же время выводя их из организма человека, является жизненно необходимым. Кроме радиопротекторных и деток-

сикационных свойств клинические исследования показали способность пектина снижать аллергические реакции, вызванные экологическими факторами, регулировать обмен веществ, приводить в норму систему пищеварения.

Ключевые слова: экология, тяжелые металлы, пектин, пектинсодержащие продукты питания, детоксикационные свойства, аллергия, правильное питание (ПП).

ВВЕДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований в Российской Федерации (РФ) показали, что существует определенная зависимость между экологическими, социальными факторами и здоровьем населения. В среднем, около 400 тысяч смертей происходит только из-за воздействия загрязненного воздуха, что послужило поводом назвать это обстоятельство одним из самых опасных факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека [1].

По данным ВОЗ, год от года увеличивается количество смертных случаев в результате заболеваний, непосредственно связанных с экологическими рисками (загрязнением воздуха, почвы, воды, влиянием химических агентов и прочими). [2]

АКТУАЛЬНОСТЬ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

В 2012 году в Европейском регионе причины смерти около 600 тысяч человек связаны с загрязнением воздуха. В 480 тысяч из них первопричиной стал загрязненный воздух вне помещения и в 120 тысячах случаев – в производственных помещениях. [3]

Для достижения главной цели программного документа «Стратегия «Казахстан-2050»: новый политический курс состоявшегося государства» по вхождению Казахстана в число 30-ти развитых стран мира» необходимо было создание современной и эффективной системы здравоохранения, направленной на улучшение здоровья населения Казахстана. В этих целях разработана Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы, направленная на коренное улучшение здоровья и увеличение к 2020 году ожидаемой средней продолжительности жизни населения Казахстана до 73 лет.

В то же время, по данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, в первом полугодии 2017 года заболеваемость среди населения республики достигла 55,16 тысяч на 100 тысяч против 48,17 тысяч человек в аналогичном периоде годом ранее (наблюдается увеличение на 14,5%). Этот показатель также на 5,3% выше, чем в целом по итогам 2015 года.

Производственные и хронические заболевания (астма, заболевания внутренних органов, сердечно-сосудистой, эндокринной систем) в 30% случаев связаны с влиянием техногенеза, вредными привычками (в частности, курением, употреблением алкоголя) и отсутствием защитной реакции организма на внешние экологические угрозы.

Известно, что здоровье человека только на 10% зависит от медицины, большей же частью – это влияние экологии, неправильного питания, стресса. Одним из основных путей борьбы за здоровье нации является состояние питания, определяющее как здоровье, так и сохранение генофонда нации.

Ранее проведенные исследования как в Казахстане, так и за рубежом большей частью посвящены разработке продуктов питания функционального назначения в плане их пищевой и биологической ценности, а также энергетической сбалансированности. Учитывая, что в последние десятилетия во многих развитых странах мира и в Казахстане ухудшается экологическая ситуация, наиболее перспективной и результативной является концепция создания пектинсодержащих инновационных продуктов, благоприятно воздействующих на организм человека.

Особое значение пектин приобрел в последние три десятилетия, когда появились сведения о его способности, образуя нерастворимые комплексы, выводить из организма человека токсичные металлы и долгоживущие (с периодом полураспада в несколько десятков лет) изотопы стронция, цезия и ряд других, не менее вредных веществ [4]. Кроме радиопротекторных и детоксикационных свойств результаты проведенных в разных странах клинических исследований показали способность пектина снижать аллергическое воздействие на органы дыхания, связанное с экологической ситуацией, регулировать обмен веществ и положительно влиять на состояние желудочно-кишечного тракта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования по созданию пектинсодержащих продуктов питания проводятся, основном, в России, на базе Кубанского государственного аграрного университета. Направлены они, большей частью, на улучшение реологических свойств пшеничной муки (теста и готового продукта из нее). Установлено, что наиболее высокие показатели качества имел хлеб при добавлении в муку 1% яблочного пектина и 2,5% пектинового экстракта. Функциональное назначение муки с пектином определяется его комплексообразующей способностью, являющейся важнейшим свойством пектиновых веществ, основанным на взаимодействии молекулы пектина с ионами тяжелых и радиоактивных металлов. У хлеба с добавлением 1,5%, 2,5% и 5,0% яблочного экстракта этот показатель составляет 102,9, 112,2 и 225 мг Рb²⁺ на 1 г хлеба, при внесении же яблочного пектина в дозе 0,5%, 1,0% и 1,5% – 113,1, то есть 225,9 и 340,0 мг Рb²⁺ на 1 г хлеба соответственно. [5]

Учеными Кубанского ГАУ также разработано несколько серий напитков, в том числе и для диабетиков. Широкий выпуск такого ассортимента продукции позволит в условиях загрязненной окружающей среды при минимальных затратах улучшить здоровье населения.

В Казахстане интенсивно идет добыча нефти, угля, урана, полезных ископаемых, а также практикуется широкое применение минеральных удобрений в сельском хозяйстве, что способствует значительному и быстрому загрязнению окружающей среды. Скопление большого количества транспорта в городах так же ухудшает экологическую ситуацию. Продукты питания содержат избыточное количество экологически вредных веществ, среди которых особо опасны радионуклиды, пестициды, соли тяжелых металлов, нитраты.

Единственным производителем пектинсодержащего продукта (зефир и мармелад) в нашей республике является Костанайская кондитерская фабрика «Баян Сулу» (добавляется яблочный пектин). Однако в производстве он используется из-за хорошего желирующего свойства, а не в целях оздоровления населения.

В настоящее время ряд предприятий производит 140 наименований молочной продукции под собственными брендами.

Однако среди большого ассортимента молочных продуктов нет лечебно-профилактических, снижающих негативное влияние вредных веществ, содержащихся в выхлопных газах и удобрениях, а также нейтрализующих пестициды в продукции растениеводства. По данной Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), суточная норма употребления пектина для очищения организма составляет около 15 граммов. Пектин в процессе пищеварения в организме активно взаимодействует с водой. Увеличиваясь в размерах, вещество инактивирует и выводит из организма вредные вещества. [6]

Влагоудерживающая и комплексообразующая способность, эмульгирующие свойства пектиновых веществ дают возможность добавлять их в молочные изделия. Комбинация молочного продукта с пектином стимулирует рост и активизацию полезной микрофлоры кишечника. Ещё одним важным свойством пектина, обуславливающим его добавление в продукты питания, является благоприятный уровень pH и особенности производства.

Наиболее ценное свойство пектина – способность переходить в гелеобразное состояние. Однако это свойство различно у пектинов с высокой и низкой степенью этерификации. Поэтому при выборе пектина нужно учитывать вид молочного продукта, уровень pH и особенности производства. Продукты с добавлением пектина, при соответствующей рекламе, будут востребованы и со временем станут «суперфудами».

Таким образом, очевидна необходимость разработки профилактического питания, предназначенного для предупреждения воздействия на организм неблагоприятных факторов производства и окружающей среды. Использование пектина только при производстве молочных продуктов открывает широкие перспективы для создания биологически полноценных и принципиально новых безопасных продуктов питания с выраженными функциональными свойствами.

При достижении оптимальной структуры питания обеспечивается высокая работоспособность и первичная профилактика многих заболеваний, повышается иммунная резистентность и усиливается защитная реакция организма на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды [7,8,9]. В конечном итоге, будет достигнуто значительное улучшение состояния здоровья и продление жизни граждан Казахстана, что является приоритетным критерием развития социальной сферы любого государства. Ожидаемый социальный эффект будет заключаться в том, что успешное внедрение в практику инновационных пектинсодержащих молочных продуктов питания в разы снизит заболеваемость органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а также поможет сохранить здоровье в неблагоприятных условиях внешней среды.

ВЫВОДЫ

Разработка и внедрение технологии производства пектинсодержащих продуктов питания с детоксикационными свойствами внесет огромный вклад в развитие науки и технологии в пищевой и фармацевтической промышленности, что окажет непосредственное влияние на национальную безопасность страны.

ТҮЙІНДЕМЕ

**КИЗАТОВА М.Ж.¹, ИСКАКОВА Г.К.²,
ЖЕКЕМБАЙ Н.¹, НАБИЕВА Ж.С.²,
АМИРХАНОВА А.Ш.¹,**

¹С. Д. Асфендияров атындағы

Қазақ ұлттық медициналық университеті,

²Алматы технологиялық университеті,

Алматы қ.

ДЕТОКСИКАЦИЯЛАУ МЕНШІК ИЕЛЕРІМЕН ПЕКТИНДІ-ЖАНАСАТЫН АЗЫҚ-ТҮЛІК ӨНІМДЕРІН ЖАСАУДЫ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ТУРАЛЫ

Мақалада қоршаған ортаның экологиялық факторларына байланысты Еуропа аймағында, Ресейде, Қазақстанда халықтың аурушаңдығы туралы ақпарат берілген. ДДҰ-ның 2016 жылғы мәліметтеріне сәйкес, шамамен 23% өлімжітім үлесі экологиялық қауіптерге (ауа, топырақ, судың ластануы, химиялық заттардың әсері) байланысты келеді. Экологиялық жүктемені азайтуға, ауыр металл иондарын ерімейтін коллоидтерге байлап, адам ағзасынан шығаруға мүмкіндік беретін пектині бар сүт өнімдерін жасау қажет.

Радиопротекторлық және детоксикациялық қасиеттерден басқа, клиникалық зерттеулер пектиннің экологиялық жағдайға байланысты аллергиялық әсерлерді азайтуға, метаболизм мен ас қорыту органдарының қызметін реттеуге қабілеттілігін көрсетті.

Түйін сөздер: экология, ауыр металдар, пектин, құрамында пектин бар тамақ өнімдері, уытты қайтару қасиеттері, аллергия, дұрыс тамақтану.

SUMMARY

**KIZATOVA M.ZH.¹, ISKAKOVA G.K.²,
ZHEKSEMBAI N.¹, NABIEVA ZH.S.²,
AMIRHANOVA A.SH.¹,**

¹Kazakh national medical university after named S.D.

Asfendiyarov, ²Almaty technological university

ON THE RELEVANCE OF THE CREATION OF PECTIN-CONTAINING FOOD PRODUCTS WITH DETOXIFYING

The article provides information on the incidence of the population in the European region, Russia, Kazakhstan,

depending on the environmental factors of the environment. According to the WHO data for 2016, about 23% falls on the share of deaths directly related to environmental risks (air, soil, water pollution, exposure to chemical agents, etc.). The creation of pectin-containing dairy products with the ability to reduce the environmental load, bind heavy metal ions into insoluble colloids and remove them from the human body is promising and necessary.

Литература:

1. Ермолаева С.В., Каменек В.М. Влияние факторов окружающей среды на здоровье населения: статистика и современные тенденции. – Фундаментальные исследования. – 2004. – №2. – С. 52-52.
2. Окружающая среда должна улучшать состояние нашего здоровья, а не вредить ему. Материалы Всемирной организации здравоохранения: 2016. [Электронный ресурс]: <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/environs-should-improve-our-health/ru/>.
3. Естественные науки: сб. ст. по мат. LIV междунар. студ. науч.- практ. конф. № 7(53). URL: [https://sibac.info/archive/nature/7\(53\).pdf](https://sibac.info/archive/nature/7(53).pdf).
4. Огнева О.А., Пономаренко Л.В., Коваленко М.П. Пектин как полифункциональная добавка при производстве молочных продуктов. – Молодой ученый. – 2015. – №15. – С. 144-147.
5. Шамкова Н.Т. Разработка технологии пектинсодержащих комбинированных продуктов питания для детей школьного возраста. Автореферат дисс. канд. техн. наук. – Краснодар, 2001, 12 с.
6. Голова А.Г. Управление продажами. – Москва: Дашков и К, 2013, 52 с.
7. Видякина Е.В. Обогащенные продукты в питании человека. – Вятский медицинский Вестник. – 2009. – №3. – С. 34-35.
8. Орлова Т.А., Парамонова А.А., Орлов А.А., Срибный А.С. Биотехнологические принципы комплексной переработки молочного и растительного сырья. – Научные труды СКФНЦСВВ. – Том 20. – 2018. – С. 120-124.
9. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», 1964 год (с изменениями и дополнениями на 2008 год). [Электронный ресурс]: <http://www.psychopravo.ru>.

In addition to radioprotective and detoxifying properties, clinical studies have shown the ability of pectin to reduce allergic effects associated with the environmental situation, to regulate metabolism and functions of the digestive system.

Keywords: ecology, heavy metals, pectin, pectin-containing food products, detoxifying properties, allergy, proper nutrition.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

FDA выпустило руководство по контролю примесей канцерогенов в лекарствах

Американский регулятор представил рекомендации для производителей, касающиеся примесей потенциально канцерогенных соединений – нитрозаминов, которые ранее стали причиной вывода с рынка лекарственных препаратов различных групп.

FDA также опубликовало руководство по контролю примесей нитрозаминов в лекарственных препаратах, предназначенное для производителей готовых лекарственных форм и фарм субстанций.

В первую очередь, регулятор рекомендует провести оценку риска наличия примесей нитрозаминов непосредственно в лекарственных препаратах или субстанциях. Проверка должна проводиться, если имеется малейший риск их содержания.

В приоритетном порядке FDA рекомендует проверить субстанции и препараты, которые назначаются более длительным курсом (например, для хронических заболеваний) и имеют наиболее высокую максимальную суточную дозу. Также следует учитывать показания лекарств и число пациентов, которые их применяют.

Агентство установило нормативы содержания примесей определенных нитрозаминов. Так, в результате применения препарата, суточное потребление примесей N-нитрозодиметиламина (NDMA) и N-нитрозо-N-метил-4-аминомасляной кислоты (NMBA) не должно превышать 96 нг/сут.

Для N-нитрозодиэтиламина (NDEA), N-нитрозометилфениламина (NMFA), N-нитроизопропилэтиламина (NIPEA) и N-нитрозодиизопропиламина (NDIPA) этот показатель составляет 26,5 нг/сут.

Однако это правило справедливо при обнаружении в лекарстве лишь одной примеси; если одновременно выявлено две и более, то максимально допустимое значение также не должно превышать 26,5 нг/сут.

Как отмечает регулятор, среди нитрозаминов в лекарственных препаратах преимущественно выявляется повышенный уровень N-нитрозодиметиламина (NDMA). Впервые эта примесь была обнаружена в 2018 году, в препаратах валсартана. Позднее примеси NDMA и других нитрозаминов были найдены в различных препаратах, в частности, в низатидине, метформине, рифампицине. Обнаружение канцерогена в ранитидине привело к срочному его выводу с американского рынка.

В июне 2020 года FDA потребовало отозвать с рынка США метформин пролонгированного высвобождения (от пяти производителей) после обнаружения в них высокого уровня NDMA.



МРНТИ: 76.31.31

ДОСЖАНОВА Б.А.¹, ДАТХАЕВ У.М.¹, МАХАТОВ Б.К.², АЙТБАЕВ Ж.А.¹,¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, ²Кәсіби даму үздіксіз орталығы, Алматы қ.

АҚСАБАҚ ЛАҚСА (*ECHINOPS ALBICAULIS*) ТАМЫРЫНАН ҚОЮ

ЭКСТРАКТ АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ

Соңғы кездері дәрілік заттардың құнды шикізаты – алкалоид құрамды дәрілік өсімдіктер, әлемдік нарықта үлкен сұранысқа ие, биологиялық белсенді заттарға бай. Алкалоид құрамды өсімдіктердің бірі, Қазақстан Республикасының территориясында өсетін эндемикалық түрі Ақсабақ лақса, *Echinops Albicaulis*. [6,9,13]



АНДАТПА

Бұл мақалада Қазақстан территориясында өсетін алкалоид құрамды эндемикалық өсімдік Ақсабақ лақса тамырын негізгі шикізат ретінде қолданып, қою сығынды алу технологиясы келтірілген.

Түйін сөздер: Ақсабақ лақса тамыры, алкалоид, эхинорин, *Echinops Albicaulis*.

ТАҚЫРЫПТЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ

Дәрілік заттардың заманауи технологиясы тамырымен ежелгі уақытқа негізделеді. Бұрынғы кездерде науқастың ауруын жеңілдететін заттарды іздеу эмпирикалық жолмен жүзеге асырылған. Ұзақ уақыттар бойы дәрілік заттар табиғи текті болған. Жаңа дәрілік заттар іздестіру саласының дамуы өте баяу жүрген, әрі ғылым мен техниканың жетістіктерімен бірге ғана жылдамдай алған. Құрылымын анықтауға және синтездеу әдістерін білгенше жүз, тіпті мыңдаған жылдар бойы қолданылған өсімдік және жануар текті дәрілік заттардың көптеген саны болған. [1,6,8]

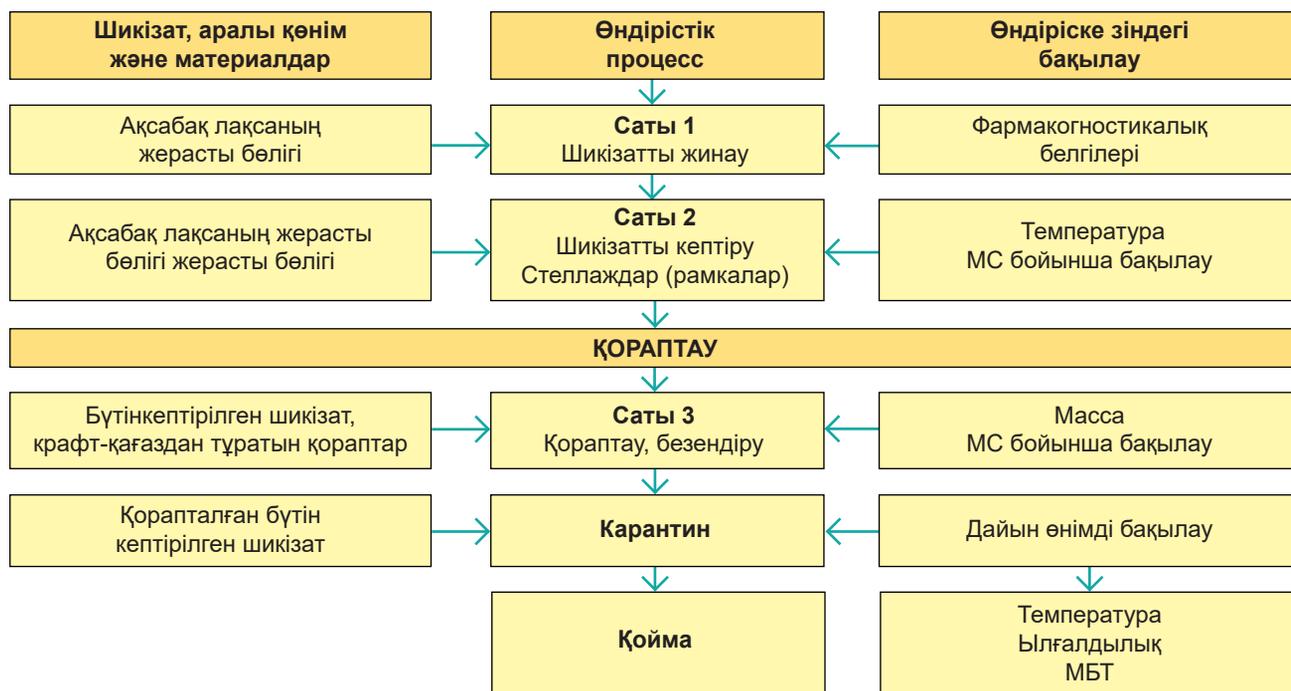
Өсімдіктекті дәрілік заттар препараттар арасында маңызды орынды алады. Әсіресе синтетикалық заттармен емдеуге байланысты токсико-аллергиялық ау-

рулардың өсуі байқалады. Соңғы жылдардың зерттеулері дәрілік өсімдіктер емдік қасиетіне байланысты синтетикалық заттарға қарағанда адам ағзасымен генетикалық және эволюционды туыстығы болғандықтан биологиялық белсенді заттардан тұратын кешеннің оңтайлы қатынасын көрсетеді. Өсімдік текті дәрілер ағзадағы алмасу үрдістеріне әсер етіп, қорғағыштық қасиетін, лейкоциттердің фагоцитарлық қызметін арттырып, емдік және реттегіштік қасиет көрсетеді [2,7,9]. Алкалоид құрамды өсімдіктердің бірі, ҚР территориясында өсетін эндемикалық түрі Ақсабақ лақса.

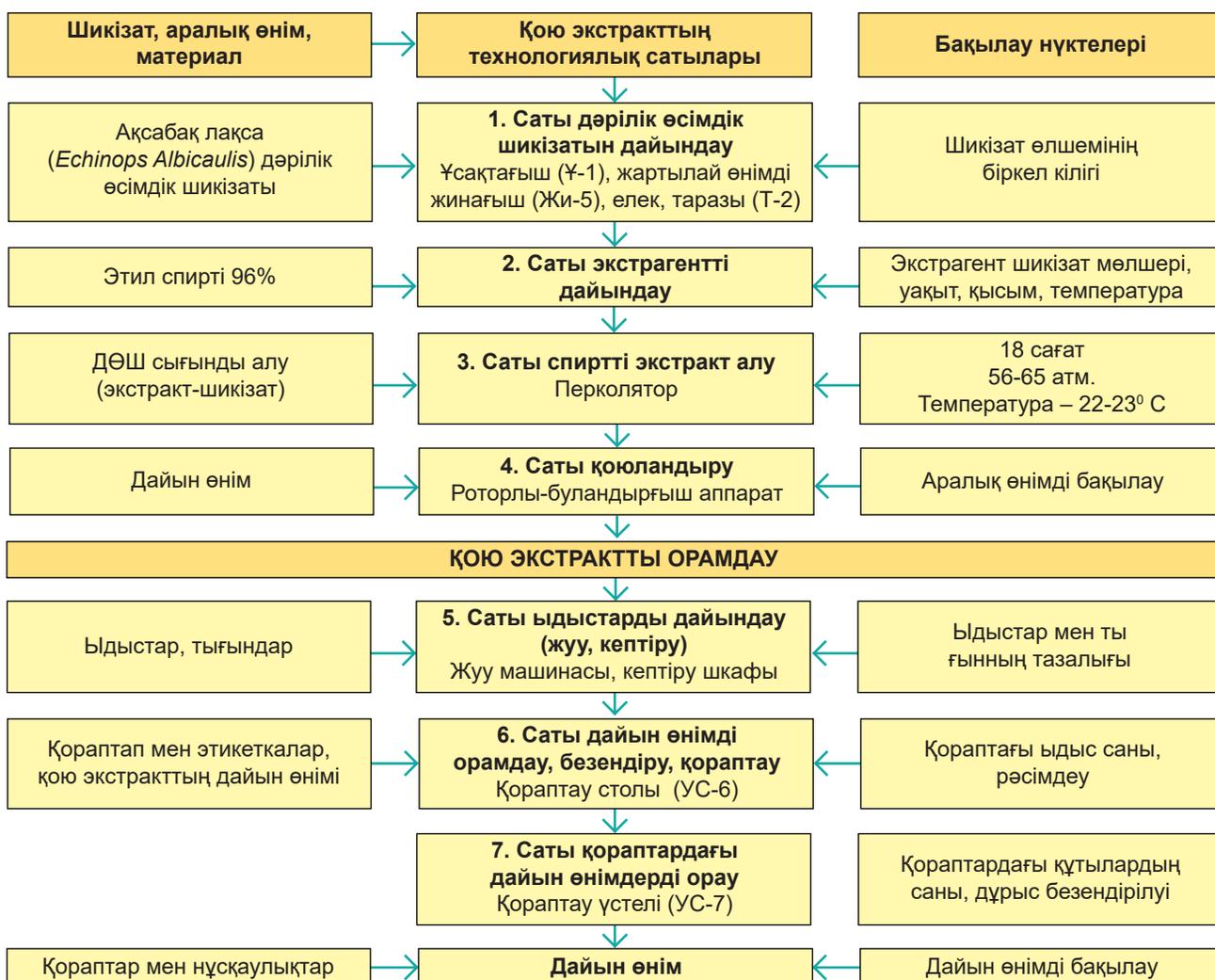
МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР

Ақсабақ лақса тамыры, тамырдың сығындысы. Алкалоид құрамды дәрілік өсімдік шикізатын, соның ішінде *Echinops L.* туысындағы өсімдіктер ұзақ уақыт бойы дәртүрлі емдеуге қолданылып келгендігіне этноботаникалық зерттеулер дәлел. Бас сақинасы, психикалық бұзылыстар, жүрек-қан-тамырлары аурулары, өкпе аурулары, малярияда, мерез бен амебалық дизентерияда дәрілер дайындауда қолданылған. [3,4]

Ақсабақ лақса тамырынан экстракт алу технологиясы төменде келтірілген. [1,11,7]



Сурет 1 – Ақсабақ лақса тамырының дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің технологиялықсыз басы



Сурет 2 – Ақсабақ лақса тамырынан қою экстракт алу технологиясы

Ақсабақ лақса тамырынан эхинорин алкалоидын өндіру технологиясы ашып көрсетілгенде келесідей технологиялық процестерден (ТП) тұрады:

- ТП 1 – ақсабақ лақса тамырын өлшемі 1-2 мм болатын диірмен-экссельсиорда ұсақтау.
- ТП 2 – шикізатты сығындылау (қатты дене-сұйықтық) 96% этил спирті ерітіндісі.
- ТП 3 – шикізатты хлорлы метиленмен үздіксіз сығындылау әдісімен (сұйық-сұйық) сығындылау.
- ТП 4 – алкалоидтар қоспасын қайталама тазарту.
- ТП 5 – петролейн эфирімен алкалоидтар қоспасын тұндыру.
- ТП 6 – алкалоидтар қоспасын сүзу.
- ТП 5 – кептіру және экстрактты ұсақтау.

Технологиясын жасай отырып, алкалоид құрамды дәрілік өсімдік шикізатын өңдеу технологиясының мынадай ерекшеліктерін атап көрсетуге болады:

- Алкалоид шығымын арттыру үшін өңдеудің жетілдірілген технологиясын қолдану және тазартудың заманауи әдістерін пайдалану.
- Шикізатта болатын бірнеше биологиялық белсенді заттарды кешенді өңдеуді қарастыру.
- Алкалоидқұрамды өсімдік шикізатынан ББЗ технологиясында аз қалдықты немесе қалдықсыз жолын жасау.
- Табиғи таза алкалоидтардан тиімділігі жоғары жартылайсинтетикалық аналогтарын жасау.
- Медицинада өсімдік текті алкалоид құрамды дәрілерді қолдану болашақта мемлекеттік бағдарламалардағы мәселелерді шешуде маңызды рөл атқармақ.

ҚОРЫТЫНДЫ

Ақсабақ лақса тамырынан Босин әдісімен 1:1 қатынаста алынған экстракт – қоңыр түсті, жағымсыз өзіне тән иісі бар қоймалжың масса [10,12,13]. Эхинорин – 90% дейін алкалоиды бар ашық-сары түсті ұнтақ. Эхинорин антиоксиданттық, антимикробты, лейшманияға және малярияғақарсы белсенділігі бар. Ары қарайғы зерттеулер Ақсабақ лақса тамыры экстрактысынан сыртқа қолдануға арналған дәрілік қалып алуға бағытталады.

Әдебиет:

1. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Альвес С.В. Инновационные технологии и оборудования фармацевтического производства – Т. 1. – Москва: Издательство БИНОМ, 2012, 328 с.
2. Литвиненко Ю.А. Химическая технология переработки растительного сырья. – Алматы, 2015, 98 с.
3. Tilahun T., Mirutse G. Ethnobotanical study of medicinal plants used by people in Zegie Peninsula, North western Ethiopia. – Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine. – 2007. – №3. – P. 12.
4. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация. / Под редакцией профессоров Багировой В.Л. и Северцева В.А. – СПб.: Специальная литература, 2001, 223 с.
5. Введение в фитохимические исследования и выявление биологической активности веществ растений. / Под редакцией Мамонова Л.К. и Музычкиной Р.А.). – Алматы, 2008, с. 52-170.
6. Флора Казахстана. – Алма-Ата, 1966, т. 9, с179-184.
7. Байтенов М.С. Флора Казахстана. – Алматы, 2001, т. 2, 280 с.
8. Абдулина С.А. Список сосудистых растений Казахстана. – Алматы, 1999, с. 38-39.
9. Красная книга Казахской ССР. – Алма-Ата, 1981, ч. 2, с. 193-195.
10. Sayed K.A. A pseudoguaianesquiterpenoxylopyranoside from *Echinops hussoni*. – Фармация. – 2001. – №5. – С. 7-12.
11. Liu Y., Ye M., Guo H.Z., Zhao Y.Y., Guo D.A. New thiophenes from *Echinops grijisii*. – Journal of Asian Natural Products Research. – 2002 – Vol. 4(3). – P. 175-178.
12. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Реми М.А. и др. Микроэлементы человека. – М.: Медицина, 1991 – С. 446.
13. Виноградов А.П. Основные закономерности в распределении микроэлементов между растениями и средой. / В книге «Микроэлементы в жизни растений и животных». М.: АН СССР, 1952, с. 220

РЕЗЮМЕ

ДОСЖАНОВА Б.А.¹, ДАТХАЕВ У.М.¹,
МАХАТОВ Б.К.²,

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
²Центр непрерывного профессионального развития, г. Алматы

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЯ МОРДОВНИКА БЕЛОСТЕБЕЛЬНОГО (*ECHINOPS ALBICAULIS*)

В данной статье представлена технология получения густого экстракта из алкалоидсодержащего эндемического растения, произрастающего на территории Республики Казахстан.

Ключевые слова: корень Мордовника белостебельного, алкалоид, эхинорин. *Echinops Albicaulis*.

SUMMARY

DOSZHANOVA B.A.¹, DATKHAYEV U.M.¹,
MAKHATOV B.K.²,

¹Kazakh national medical university named after S.D. Asfendiyarov,
²Center for continuous professional development, Almaty c.

TECHNOLOGY FOR OBTAINING A THICK EXTRACT FROM THE ROOT OF *ECHINOPS ALBICAULIS*

This article presents the technology for obtaining a thick extract from an alkaloid-containing endemic plant growing on the territory of Kazakhstan.

Keywords: The root of *Echinops Albicaulis*, alkaloid, echinorine, *Echinops Albicaulis*.

ПОДДЕРЖАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА В УСЛОВИЯХ САМОИЗОЛЯЦИИ

Кислотность желудка – это показатель выработки соляной кислоты в этом органе, который измеряется в специальных единицах (рН). Желудочный сок здорового человека содержит 0,4-0,5 процента соляной кислоты. Это и есть нормальная кислотность. Любое отклонение от нормы является predisposing фактором для развития гастроэнтерологических заболеваний, в том числе и онкологических.



О ВАЖНОСТИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО БАЛАНСА

В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА

Соляная кислота — важный компонент в процессе пищеварения, поскольку вещество обладает уникальными функциями. Она придает антибактериальные свойства желудочному соку и активизирует влияние пищеварительных ферментов. Под воздействием соляной кислоты (СК) происходит денатурация белков, их набухание. Она стимулирует секреторную функцию поджелудочной железы и нормализует эвакуаторную функцию пищеварительного органа. Когда кислотно-щелочной баланс организма нарушается, фиксируется множество негативных последствий для организма.

Как правило, наблюдается снижение иммунитета, появляются боли в суставах, головные боли, сбой обмена веществ, нарушение ритма опорожнения кишечника. Возможны аллергические реакции, снижение способности клеток восстанавливаться. В медицине повышенную кислотность желудка называют ацидозом.

На фоне ацидоза часто наблюдаются повышение веса, вплоть до ожирения, создание благоприятной среды для размножения патогенных микроорганизмов, образование почечных камней, развитие сахарного диабета. Симптомами ацидоза являются сильная слабость в теле, проблемы со сном. Кости становятся хрупкими, поскольку организм старается за счет своих ресурсов нормализовать уровень кислотности, забирая кальций

из костей. Под влиянием повышенной кислотности возрастает негативное влияние свободных радикалов, что приводит к онкологическим заболеваниям.

САМОДИАГНОСТИКА В УСЛОВИЯХ КАРАНТИНА

Установить точно, повышенная или пониженная кислотность в желудке, может только квалифицированный медицинский специалист, в этом случае – гастроэнтеролог. Однако не стоит забывать и о самостоятельном контроле над состоянием здоровья. Если желудок «дает сбой», можно определить кислотность в домашних условиях путём специальных мероприятий и наблюдения за работой своего организма. Однако заниматься самолечением ни в коем случае не следует.

Для определения кислотности желудка традиционно назначают специальную процедуру. Самая популярная и точная процедура – фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Такое название она получила от первых латинских слов: исследование с помощью фиброволоконной оптики (то есть введение зонда – фибро), пищевода, желудка (гастро) и двенадцатиперстной кишки (дуодено), осмотр (скопия). Больной должен проглотить специальную капсулу, прикрепленную к очень тонкой гибкой трубке. После того, как капсула пошлет радиосигналы, ее извлекают из желудка. Процедура весьма неприятная, но терпимая и практически безболезненная, зато позволяет врачу увидеть, что творится у пациента

в исследуемых органах. Максимум информации помогает не только поставить точный диагноз, но и назначить соответствующее лечение.

КОНТРОЛЬ НАД СОСТОЯНИЕМ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

Признаком сбоя работы желудка является изжога, возникающая, по общему мнению, из-за повышенной кислотности. Фармацевтические компании, рекламируя безрецептурные лекарственные препараты от изжоги, зачастую не информируют об опасности их бесконтрольного применения. Усердно замалчивается и тот факт, что главной причиной возникновения изжоги в 95% является не избыток, а недостаток соляной кислоты в желудке. Следовательно, выяснение состояния кислотности желудка является важным профилактическим мероприятием и серьезным шагом на пути к здоровью. Необходимо помнить, что пониженная кислотность является ведущей причиной рака желудка ряда других заболеваний.

Однако не все больные, напуганные трудностями, вызванными из-за пандемии ко-вируса падение качества медицинского обслуживания во многих странах, считают достоверными результаты лабораторных исследований. К тому же из-за карантина почти невозможно провести исследования в лабораториях поликлиник. Поэтому опытные врачи предлагают предварительно проанализировать самостоятельно те или иные симптомы, свидетельствующие о сбоях в ЖКТ.

И так, симптомы пониженной кислотности желудочного сока:

- Вздутие живота, отрыжка, жжение и газообразование непосредственно после приема пищи.
- Чувство переполненного желудка после приема пищи («пища колом стоит»).
- Несварение пищи, плохо переваренный или жидкий стул или запоры.
- Пищевая аллергия к одному или (чаще) нескольким продуктам.
- Периодическая тошнота.
- Раздражение кожи вокруг прямой кишки.
- Размягчение, расслоение и растрескивание ногтей.
- Расширение вен в области щек и носа.
- Хроническая паразитарная, грибковая инфекция или (и) дисбактериоз кишечника.
- Угри.
- Дефицит железа.
- Выпадение волос.
- Частые пищевые отравления.

ДОМАШНИЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ

В домашних условиях можно провести безопасный тест с помощью пищевой соды. Четверть (¼) чайной ложки пищевой соды растворить в 150 мл воды комнатной температуры и выпить этот раствор утром на голодный желудок, зафиксировав время появления отрыжки (обычно 3-5 мин). Если отрыжки не возникло, то кислотность желудка низкая. Отрыжка свидетельствует о нормаль-

ном состоянии желудочного сока. Этот метод используется в народной медицине, поэтому и результат может быть недостоверным, к тому же не всем процедура подходит. Точность диагностики возрастет при сочетании вышеуказанного теста с клиническими исследованиями для подтверждения заболевания.

Для диагностики пониженной кислотности можно использовать и пробный тест с натуральным яблочным уксусом (приобретенным в аптеке). 1-3 столовых ложки яблочного уксуса развести небольшим количеством воды (около 150 мл). Раствор медленно выпить. Если наступило облегчение, то высока вероятность низкой кислотности вашего желудка. Раствор яблочного уксуса можно пить медленно и во время приема пищи, так как он представляет собой слабую кислоту. Принимать его в чистом виде нельзя во избежание ожога гортани. Разведение в воде (в малой концентрации) делает яблочный уксус безопасным

Если результаты домашних тестов будут соответствовать описанным выше симптомам, то можно заподозрить пониженную кислотность желудка. А диагностика – это уже половина лечения.

Одной из причин ухудшения здоровья является длительный прием лекарств, который разрушает организм. Поэтому, по возможности, нужно обратить внимание на методики самоисцеления. Например, здоровье ухудшается из-за неподходящих продуктов питания или токсинов, в которых нет недостатка в современном мире. Зачастую человек болеет, потому что чего-то его организму не хватает. Дефицит ликвидируется коррекцией питания, а также (после консультации с врачом) дополнительным приемом витаминов и минералов.

Причин недостаточности соляной кислоты в желудке несколько. Например, соляная кислота активируется только при наличии белков и блокируется сахаром и крахмалом.

Высокоуглеводная диета, особенно в сочетании с недостаточным приемом белков, является чрезвычайно распространенной причиной пониженной кислотности.

Большую роль играет и недостаточная функция щитовидной железы. Для продуцирования соляной кислоты необходимы витамины В1, С, А, Д и цинк. Интересно, что столь важные для выработки в организме соляной кислоты минералы всасываются только в ее присутствии. Таким образом, возникает порочный круг: соляная кислота не вырабатывается из-за отсутствия минералов, которые не всасываются в ЖКТ из-за пониженного ее уровня.

Основные пищевые привычки, влияющие на абсолютный или относительный недостаток соляной кислоты:

- переедание;
- неподходящий подбор продуктов питания для одного приема пищи (на завтрак, обед или ужин);

-употребление белков, которые подверглись избыточной кулинарной обработке (денатурация);
непереносимость (или скрытая аллергия) на некоторые продукты питания;

-употребление рафинированных и ненатуральных продуктов;

-злоупотребление алкоголем;

-хронический стресс.

Зачастую только коррекция питания и избавление от вредных привычек облегчают процесс образования соляной кислоты в желудке и, соответственно, улучшают пищеварение.

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ Пониженной кислотности желудка

Так, по информации из литературных источников, изжога возникает не только из-за повышенной кислотности желудка. В подавляющем большинстве случаев причиной изжоги является пониженная кислотность. Следствием недостатка соляной кислоты является бесконтрольное размножение бактериальной микрофлоры и проникновение ее в верхние отделы кишечника и даже в желудок.

В результате жизнедеятельности микрофлоры происходит избыточное газообразование в тонком кишечнике. Газы устремляются вверх и влекут за собой пищу. Таким образом, происходит заброс пищи в пищевод. Поэтому успешное лечение изжоги должно решить две проблемы: восстановление кислотно-щелочного баланса в желудке и избавление от вредной микрофлоры в тонком кишечнике.

В условиях самоизоляции можно максимально оздоровить себя с помощью диетического питания. Сначала нужно избавляться от болезнетворной микрофлоры. Питательной средой для такого рода микроорганизмов служит содержимое кишечника. Необходимо принимать достаточное количество жиров и белков (не переедая).

Углеводы же ферментируются, образуя большое количество газов, поэтому основой диеты от изжоги должно стать ограничение углеводов.

Низкоуглеводный рацион одновременно будет способствовать и потере веса, который также является фактором риска изжоги, поскольку в этом случае увеличивается внутрибрюшное давление, воздействующее на желудок и расслабляющее желудочно-пищеводный сфинктер.

Существует множество вариантов низкоуглеводной диеты. В случае изжоги самыми нежелательными являются углеводы, которые задерживаются в кишечнике длительное время (с высоким содержанием клетчатки). Поэтому нужно исключить из рациона злаки, бобовые и овощи, содержащие большое количество крахмала (до 20% крахмала не всасывается кишечником и становится питательной средой для микроорганизмов). Допускается сохранение в рационе небольшого количества шлифованного риса. Сладкие фрукты, лактоза (сахар) молока, кокосовое молоко также могут служить питанием для микрофлоры. Все молоч-

ные и, желательно, кисломолочные продукты следует не употреблять 2-3 недели.

Следует заметить, что пониженная кислотность не является изолированным дефектом пищеварения. У многих больных скомпрометированы и нижележащие отделы кишечника. В частности, весьма вероятно повреждение кишечного эпителия плюс ферментативная недостаточность. Хотя сырые овощи содержат натуральные ферменты, но из-за ряда факторов (наличия в них ГМО, нитратов, индивидуальных особенностей организма) на начальных стадиях следует увеличить удельный вес отварных овощей. Альтернативой сырым овощам могут стать овощные соки (при переносимости).

В случае нарушенного пищеварения важен индивидуальный подход к выбору углеводов. С помощью ведения пищевого дневника нужно выявить, какие именно углеводы не причинят дискомфорта. Важно учитывать, что овощи и фрукты, которые традиционно считаются здоровыми и полезными, могут подходить не всем. Желательно на время полностью перейти на домашнее питание, исключив полностью продукты промышленного производства, а также сахар, снеки, фастфуд).

Из арсенала народной медицины доктора для облегчения симптомов изжоги рекомендуют принимать яблочный уксус, раствор лимонного сока, ввести в рацион квашеную капусту (желательно кимчи) и кислые огурцы (без уксуса). Квашеная капуста и сок из нее являются натуральным и очень эффективным стимулятором для выработки желудочного сока.

Больные с изжогой хорошо переносят натуральные растительные масла и животные жиры. При приготовлении мяса и мясных блюд не следует подвергать их излишней термической обработке (за исключением свинины и курицы). Так они легче перевариваются. Яйца лучше готовить всмятку (в сыром желтке содержатся пищеварительные ферменты).

Одной из ошибок, по мнению ряда авторов, является ограничение соли. В системе оздоровления мученика Серафима Чичагова есть информация о пользе соли. Для образования соляной кислоты необходим хлор, который, как известно, содержится в соли. Можно обычную соль заменить на морскую, содержащую около 80 микроэлементов, в частности, это натрий. Недостаток натрия провоцирует запоры, от которых, в условиях самоизоляции, страдают в настоящее время и здоровые люди.

По результатам наблюдений авторы публикаций (из разных литературных источников) едины во мнении, что низкоуглеводная диета дает в большинстве случаев положительный эффект при изжоге. Но полноценного усвоения микроэлементов и витаминов при пониженной кислотности она не обеспечивает. Эту особенность нужно учитывать тем пациентам, которые длительное время принимали блокаторы соляной кислоты.

Редакционная статья
(с использованием публикаций СИНЕВОЙ О.И.,
кандидата медицинских наук)

ПРАВИЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ДОБАВОК И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ТРАВ

Различные виды биологических добавок и сборы лекарственных трав – на пике популярности в качестве средств, укрепляющих иммунитет, что особенно важно в нынешних условиях, когда ежедневно каждый человек может заразиться ко-вирусом.



Однако биологические активные препараты, растительные сборы, фиточаи и лекарственные травы не нужно причислять к лекарственным средствам. Все это используют в качестве дополнительного источника витаминов, минералов, аминокислот, чтобы пополнить их нехватку в организме.

Бесспорно, эта тема является очень важной в наше время, когда рынок насыщен синтетическими продуктами или, в лучшем случае, продуктами с ГМО.

Весьма поучительна в связи с этим история Джима Маккентса, пятидесятилетнего американца, который пострадал от приема некачественной пищи, а точнее, напитка. Джим – приверженец здорового образа жизни, противник никотина и алкоголя, ежедневно совершал многокилометровые пробежки, старался максимально сбалансировать рацион питания.

В последнее время он начал пить зеленый чай, как напиток, содержащий антиоксиданты, в качестве профилактического средства от заболеваний сердечно-сосудистой системы. У него не было особой уверенности в 100-процентной пользе зеленого чая, но и вреда никакого напиток принести не мог, так как произведен из растительных веществ, без химикатов и консервантов. Так думал Джим, пока в один прекрасный день (выпускной вечер своего сына) вдруг не почувствовал себя плохо. Жена обратила внимание, что его кожа пожелтела, поэтому Джима срочно госпитализировали.

Результаты анализов и характерная желтизна кожи показали, что у него начались проблемы с печенью. Маккентсу сообщили, что нужна срочная операция по трансплантации печени, так как его собственная печень разрушена. Донорский орган нашелся довольно быстро, и на следующий день мужчине прооперировали.

Прошло 4 года после операции. Последствия отказа родной печени дают знать о себе и сей день. Джим испытывает постоянные боли в области печени, с тру-

дом передвигается и постоянно принимает лекарства.

Семья решила подать заявление в суд на компанию Vitacost, выпускающую капсулы, от которых печень мужчины отказалась работать. Зеленый чай в капсулах производства Vitacost можно найти в свободной продаже в аптеках многих стран. Для его приобретения не нужен рецепт, так как чай причислен к категории пищевых добавок, поэтому освобожден от сертификации. Кроме этого, в инструкции по применению чая не содержится информации о противопоказаниях и побочных эффектах.

По мнению экспертов, случай, произошедший с Джимом Маккентсом, можно отнести к довольно редким, но в медицине подобная реакция печени на зеленый чай известна. Согласно статистике, ежегодно около 80 случаев заболеваний печени или почек по всему миру происходит именно в результате регулярного употребления зеленого чая, причем, неважно, каких сортов.

Причина этого побочного эффекта также известна специалистам: она не просто в употреблении чая, а употреблении его в чрезмерных количествах. Разумное употребление напитка не принесет вреда организму. Печень отрицательно реагирует на катехин, который считают потенциально токсичным ингредиентом зеленого чая (EGCG, эпигаллокатехин-3-галлат), когда он поступает в организм в больших количествах.

Герберг Бонковски, профессор медицинского факультета Уэйк Форест в Северной Каролине, утверждает, что умеренное потребление зеленого чая ничем не грозит организму. Профессор изучает биодобавки и их действие на организм человека уже более 20 лет. Особенно рискуют на любители напитка, которые принимают его в гранулированной форме, то есть в капсулах, где экстракт имеет максимальную концентрацию.

Обычно женщины, стремящиеся похудеть, сокращают количество потребляемой пищи и налегают на зеленый чай. Голодный организм «набрасывается» на кате-

хины и усваивает их гораздо больше, чем это усвоение происходило бы на сытый желудок, что и подтвердили опыты на животных.

В результате, основную нагрузку принимает на себя печень, как орган, очищающий организм от вредных веществ. Отказ работы этого органа происходит в тот момент, когда чрезмерная концентрация катехина разрушает клетки печени, и она уже не в состоянии справиться с большим количеством EGCG, что и произошло в случае с Джимом.

ВРЕДНЫ ЛИ БИОДОБАВКИ?

На этот вопрос нельзя ответить однозначно, так как существуют некоторые условия, которые необходимо учитывать, приобретая их. В первую очередь, важен фактор надежности производителя. Биодобавки от надежного производителя, который известен на рынке и его продукция проверена на безопасность для здоровья людей, где есть инструкция с указанием побочных эффектов и показаний к применению, пользуются спросом, так как не опасны для употребления.

Доктор У. Картер (Университет Ноттингема): «Неверно утверждение, что биодобавки могут навредить здоровью. Если в погоне за изящной фигурой женщины начинают бесконтрольно принимать БАДы, то они рискуют своим здоровьем. Поначалу лишние ингредиенты будут выводиться из организма, но постепенно токсины станут разрушать печень, которая будет ослаблена чрезмерным поступлением этих токсинов в организм.

Если добавки содержат одинаковые ингредиенты в своем составе, то это означает, что передозировка в этом случае неизбежна. Любителям зеленого чая необходимо помнить, что биодобавки могут быть полезны для одних людей и наносить вред другим».

При наличии потенциального риска от приема биодобавок есть и польза, следовательно, необходимо знать, в чем она заключается.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ И НЕОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ВИТАМИНЫ

Существуют биодобавки, которые известны специалистам, как универсальные и полезные. Так, Британская национальная служба здравоохранения рекомендует принимать фолиевую кислоту (витамин B9) тем женщинам, которые желают в ближайшей перспективе забеременеть. Также витамин B9 полезен для женщин со сроком беременности до 12 недель, так как способствует предотвращению некоторых врожденных болезней у детей.

Витамин D рекомендуется принимать младенцам, детям от 1 до 4 лет и людям, которым не хватает солнечного света. Это касается тех, кто редко выходит на свежий воздух. Витамин D полезен любому человеку: недостаток его приводит к деформации костной системы, заболеванию детей рахитом, остеопорозу – заболеванию костной ткани у взрослых.

Витамин К вводится детям в виде инъекций в течение первых суток с момента рождения. Витамин предотвращает внутренние кровотечения, способствует укре-

плению стенок сосудов, улучшает свертываемость крови, способствует формированию костной ткани, служит профилактикой остеопороза.

ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ И БИОДОБАВКИ

Доктор Джейкобс придерживается мнения, что биодобавки показаны к применению людям, соблюдающим строгую диету и аллергикам. Вегетарианцам рекомендуется прием продуктов, содержащих витамин B12.

Необходимо контролировать применение биодобавок и витаминов, так как многие из них не обладают универсальным действием, способным оказывать полноценное оздоравливающее воздействие на организм человека.

Специалисты NHS утверждают, и их мнение вызывает доверие, что самое главное – правильно организовать питание. Оно должно быть сбалансированным, упорядоченным, состоять из натуральных продуктов. В этом случае отпадает надобность в дополнительном приеме пищевых добавок, так как в натуральных продуктах питания содержатся все необходимые витамины и минералы.

О пользе рыбьего жира для человека многие слышали, но употреблять его в жидком виде не могут, в основном, из-за запаха и вкуса. Зато очень популярен рыбий жир в капсулах, который можно принимать регулярно. Ученые пришли к выводу, что польза таких капсул для сердца очень преувеличена, как и для улучшения работы сердца или мозга.

С. Дженнингс, глава компании Berry Ottaway & Associates Ltd: «Диетология – наука, развивающаяся постоянно, в которой регулярно совершаются открытия. Пищевые биодобавки, как продукты, задействованные в диетологии, не могут быть абсолютно полезными для всех».

От индивидуальных особенностей каждого человека зависит, как организм отреагирует на добавку. Прежде чем ее принимать, необходимо получить консультацию у врача или у диетолога, соблюдать периодичность и длительность ее приема, следовать показаниям к применению, описанным в инструкции.

КАК ПРАВИЛЬНО ВЫБИРАТЬ ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Принимать или нет биологически активные добавки, а если принимать, то какие именно? Эти и другие проблемы каждый человек должен решать с помощью специалистов. Чтобы сделать правильный выбор, необходима объективная информация об основных правилах выбора биодобавок. Нужно помнить следующее:

- Приобретать биодобавки только у надежных поставщиков, так как продукция должна пройти проверку качества на безопасность для здоровья человека.
- Познакомиться с результатами клинических испытаний, которые были проведены с образцами добавок.
- Внимательно изучить свойства той или иной биодобавки.
- Учесть противопоказания, побочные эффекты, соблюдать меры предосторожности при приеме БАДов.
- Следовать рекомендациям по дозированию и периодичности приема.

• Убедиться, что ингредиенты, входящие в состав добавки, не вызовут аллергической реакции или побочных эффектов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ, СПОСОБНЫЕ ПРИНЕСТИ ВРЕД

Широко распространено мнение, что употребление растений с лечебными свойствами совершенно безопасно. К сожалению, это далеко не так. Некоторые из них либо бесполезны, либо вредны для здоровья, либо токсичны.

Гинкго билоба. Тропическое растение, листья которого содержат более сорока биологически активных веществ. Препараты с гинкго уменьшают вязкость крови, повышают эластичность сосудистой стенки, оказывают тонизирующее и омолаживающее действие. Их применяют при атеросклерозе, сбоях сердечного ритма, бронхиальной астме, снижении памяти, зрения и слуха, особенно в пожилом возрасте.

Гинкго билоба считается незаменимым средством для профилактики острых сосудистых нарушений (инсультов и инфарктов миокарда).

Однако препараты с гинкго билоба нельзя принимать вместе с целым рядом лекарств (особенно опасна комбинация с антикоагулянтами и противосудорожными средствами). При превышении дозировки они могут провоцировать кровотечения. Гинкго запрещается употреблять при беременности и в период подготовки к хирургическим операциям.

Крапива. Широко распространенное съедобное и целебное растение. Оно оказывает желчегонный, кровоостанавливающий, антисептический и противокашлевый эффект, применяется для лечения многих болезней, как средство, укрепляющее волосы и усиливающее их рост. Однако крапива повышает тонус гладкой мускулатуры, поэтому крайне опасна для беременных и людей со злокачественными опухолями репродуктивных органов.

Женьшень. Одно из растений, оказывающих тонизирующий и иммуностимулирующий эффект. Препараты с женьшенем нормализуют обмен веществ, помогают при гипотонии, ожирении, на начальных стадиях сахарного диабета, укрепляют зрение, улучшают мужское репродуктивное здоровье. Однако прием женьшеня может отрицательно сказаться на состоянии гипертоников, а также людей, страдающих нарушениями сердечного ритма, эпилепсией, бессонницей и повышенной возбудимостью. Средство не рекомендовано для детей до 12 лет. Вещества, которыми богат женьшень, снижают вязкость крови. Он несовместим с большинством лекарств.

Донник. Растение обладает уникальным набором свойств, позволяющим использовать его при лечении множества недугов. Препараты с содержанием в составе донника считаются мощными антисептиками. Они снимают боль, улучшают состав крови, помогают при простудах и бронхите, стабилизируют нервную систему, ослабляют приступы астмы, улучшают работу сердца и состояние сосудов. Донник применяют для нормализации гормонального фона у женщин в период мено-

паузы и при нарушениях менструального цикла, а также для усиления лактации у кормящих мам.

Использование препаратов донника имеет и противопоказания. Их нельзя употреблять при гипертонии и пониженной свертываемости крови. У беременных прием донника может спровоцировать кровотечение. При нарушениях дозировки возможно отравление, проявляющееся тошнотой, рвотой, поносом, головокружением, учащенным сердцебиением, сонливостью. Не исключены и аллергические реакции, чаще в виде кожных высыпаний.

Чеснок. Содержит активный компонент, называемый аллицин, который увеличивает выработку организмом полезного оксида азота, что, в свою очередь, способствует расширению кровеносных сосудов. Когда дело доходит до снижения артериального давления, то чеснок действительно препятствует процессу.

В мета-обзоре, опубликованном в 2016 году в специализированном *Journal of Nutrition*, авторы изучили 50-летние контролируемые испытания с участием почти тысячи человек и пришли к выводу, что чеснок снижает систолическое и диастолическое артериальное давление в среднем на 8,7 и 6,1 мм рт. ст. Чеснок может существенно снизить общий холестерин и холестерин ЛПНП. Однако тысячелетия назад даосы поняли, что растения подсемейства луковых вредны для человека. Помимо чеснока в их списке вредных растений лук-порей, лук скорода и зеленый лук. Они заметили, что лук наносит вред легким, чеснок – сердцу, лук-порей – селезенке, лук скорода – печени, а зеленый лук – почкам.

Употребляя чеснок, человек чувствует ухудшение самочувствия, испытывает возбуждение, беспокойство и агрессию, начинается изжога. Вред чеснока – это одна из позиций, причем научно доказанных. Чеснок негативно влияет на работу мозга, желудочно-кишечного тракта, может спровоцировать ботулизм и кровотечения, вызывает аллергию и действует раздражающе на кожу.

ВЫВОДЫ

Эксперты в области естественного здоровья предлагают не злоупотреблять суперфудами, биологически активными добавками, лечебными травами, а также антибиотиками и любыми другими лекарственными препаратами. Назначать их или не назначать – прерогатива лечащего врача или врача узкой специализации.

Необходимо как можно быстрее отказаться от продуктов с высокой степенью переработки, рафинированного сахара и сладких напитков и заменить нездоровые транс- и гидрогенизированные жиры полезными. То есть следует организовать свое питание таким образом, чтобы в рационе содержалось достаточное количество натуральных витаминов, минералов, жиров и прочих веществ, необходимых человеку для сохранения здоровья не долгие годы.

Редакционная статья
(с использованием публикаций
наших зарубежных авторов)

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	
			<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
1.							
2.							
3.							

*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 само-тестирования (нужное подчеркнуть).

Подпись