



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#5 ОКТЯБРЬ 2022 Г.

**ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ
PHARMACY OF KAZAKHSTAN**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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 и медицинских изделий.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств и медицинских изделий, оперативные материалы Минздрава РК и Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 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.

СТОИМОСТЬ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Публикация научной статьи*
(объемом до 10 страниц) - **24 965 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных
материалов на обложке - **70 385 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных
материалов на внутренних страницах - **64 665 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных
материалов в формате
социальной рекламы (коллаж) - **29 936 ТЕНГЕ**

Примечание: *за каждую страницу свыше 10 страниц,
доплата 2496 тенге за страницу





РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств
и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Главный редактор

Р.С. Кузденбаева

Редакционная коллегия

Н.Т. Алдиярова

А.Е. Гуляев

П.Н. Дерябин

М.И. Дурманова

Х.И. Итжанова

А.Т. Кабденова

Ж.А. Сатыбалдиева

З.Б. Сахипова

Е.Л. Степкина

А.У. Тулегенова

Редакционный совет (Казахстан)

Баймаханов Болат Бимендеевич - д.м.н., профессор, Председатель правления АО «Национальный научный центр хирургии» им. А.Н. Сызганова Беркинбаев Салим Фахатович д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ, Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, член Президиума Европейского общества кардиологов

Беркинбаев Салим Фахатович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии КазНМУ, Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, член Президиума Европейского общества кардиологов (по согласованию)

Дуйсенова Амангуль Куандыковна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Дюсембеков Ермек Кавтаевич - д.м.н., профессор, заведующий нейрохирургическим отделением 4 Городской клинической больницы №7

Есембаева Сауле Сериковна - д.м.н., профессор, Почетный президент Единой Казахстанской ассоциации стоматологов

Исенова Сауле Шайкеновна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Испаева Жанат Бахитовна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии, председатель Сената КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, главный детский аллерголог в МЗ РК

Исраилова Венера Карыпбековна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Калиева Шолпан Сабатаевна - к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Караганды»

Камалиев Максут Адильханович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой менеджмента здравоохранения Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»

Кодасбаев Алмат Турысбекович - к.м.н., директор Городского кардиологического центра города Алматы, ассоциированный профессор РАМ

Кулмагамбетов Ильяс Райханович - д.м.н., профессор, академик НАН РК, Лауреат международной премии Сократа за вклад в интеллектуальное развитие современного общества

Кусаинов Абай Зкриевич - к.м.н., Председатель правления АО «Национальный центр педиатрии и детской хирургии»

Медеулова Айгуль Рахмановна - PhD, заместитель директора Университетской клиники "Аксай", заведующая кафедрой отоларингологии, врач высшей категории

Негай Николай Анатольевич - к.м.н., высшая квалификационная категория по специальностям: «Социальная гигиена и организация здравоохранения», «Психиатрия»

Локшин Вячеслав Нотанович - д.м.н., профессор, руководитель Международного центра клинической репродуктологии «PERSONA» г. Алматы Президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, ректор Международной академии репродуктологии, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей

Нерсесов Александр Витальевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии, Председатель Казахской Ассоциации по изучению печени, член Европейской, Американской, Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени, Японского общества гепатологов

Нургожин Талгат Сейтжанович - д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РК, Вице-президент НАН РК, Председатель отделения медико-биологических наук

Нургужаев Еркин Смагулович - д.м.н., профессор кафедры нервных болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, председатель ОО «Ассоциация неврологов»

Ракишева Анар Садвакасовна - д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Рамазанов Манас Ембергенович - д.м.н., профессор, главный врач Городской клинической больницы №7 г. Алматы

Рамазанова Бахыт Амануolloвна - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, действительный член Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID), Действительный член межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член международной ассоциации по биобезопасности

Сидоренко Ольга Альбертовна - к.м.н., доцент, зам. директора научного центра Национального научного центра фтизиопульмонологии

Тезекбаев Канат Марденович - к.м.н., заведующий кафедрой травматологии и ортопедии КазНМУ, Вице-президент КАТО (Казахстанская, Ассоциация травматологов ортопедов), Главный травматолог УЗ г. Алматы, Председатель Алматинского филиала КАТО

Шалекенов Болат Уахитович - д.м.н., профессор, зав. курсом урологии и андрологии ВШМ ФМ КазНУ, Председатель ОО «Мужское Здоровье» РК, член EAU, AUA

Международный редакционный совет

Гризодуб Александр Иванович - д.х.н., директор государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (Украина)

Гринько Дмитрий Владимирович - директор Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (Беларусь)

Зурдинов Аширали Зурдинович - д.м.н., профессор кафедры базисной и клинической фармакологии медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского Университета (Кыргызстан)

Кульджанов Джолдас Мурадович - д.м.н., профессор, руководитель департамента ортопедии университетской клиники города Сент-Луис, штата Миссури, член Американской ассоциации хирургов-ортопедов и ASAMI (США)

Коновалов Михаил Егорович - д.м.н., профессор, ведущий врач-офтальмохирург, врач высшей категории (Россия)

Мамедов Мурад Киясоглы - д.м.н., профессор, заместитель генерального директора Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, главный редактор научных журналов «Биомедицина» (Азербайджан)

Рождественский Дмитрий Анатольевич - к.м.н., начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии (Россия)

Хараб Елена - д.п.н., менеджер, международные связи и программы; Фармакопейная Конвенция США (США)

Сычев Дмитрий Алексеевич - д.м.н., профессор, академик НАН РК, Ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Россия)

Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,
пр. Абылай хана, 63, оф. 305,
тел.: +7 (727) 273 11 45,
E-mail: pharmkaz@dari.kz;
веб-ресурс: www.pharmkaz.kz.

Журнал зарегистрирован Министерством культуры, информации и общественного согласия Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж от 19.03.2003 г.

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (приказ Комитета от 10.07.12 г., №1082), индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки elibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Г.Г. ШАЙМЕРДЕНОВА, Г.Н. АБУОВА. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности в условиях города Шымкента: случай из практики.....	5
А.М. ШУКИМБАЕВА, М.В. ПРИЛУЦКАЯ, В.Г. СЕНЦОВ, Д.А. МАНСУРОВА, Б.Е. КЕНЕНБАЕВА. Кардиальные последствия употребления новых психоактивных веществ (обзор литературы).....	10
Б.Е. СҮЙЕУБЕКОВ, А.Д. СЕПБАЕВА, А.К. ЕШМАНОВА. Комплексная интенсивная терапия острого почечного повреждения у новорожденных после кардиохирургических операции.....	22
В.И. КОНОНЕЦ, Г.М. ЖАРМАХАНОВА, Л.М. СЫРЛЫБАЕВА, Э.Б. НУРБАУЛИНА, Ж.Т. ЖУСУПОВА, С.К. САХАНОВА, А.К. ТАУТАНОВА, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА. Наследственные нарушения цикла мочевины: обзор литературы.....	27
Р.П. СУАТБАЕВА, А.А. ИМАНГАЛИЕВА, Қ.Б ҚҰМАР, Р.М. ҚАСТЕЙ, М.М. БАРАНКУЛОВА, К.Е. ГВОЗДЫРЕВ. Есту аппаратының қазақ тілінде сөйлеу аудиометриясын тексерудің мүмкіндіктерін зерттеуге шолу.....	42
Г.Г. ШАЙМЕРДЕНОВА, Г.Н. АБУОВА. Оценка эффективности применения препарата ремдесивир у беременных с COVID-19.....	47
А.К. АЯЗБЕКОВ, Г.Д. БЕРКИНБАЕВ, Р.Г. НУРХАСИМОВА, Н.А. ЯКОВЛЕВА, А.М. КУРМАНОВА, А.Б. АЯЗБЕКОВА, А.С. АНДАБАСОВА. Репродуктивное и соматическое здоровье женщин фертильного возраста в экологически неблагоприятных регионах туркестанской области.....	54
Л.М.НУРЛЫБАЙ, Г.И. САРСЕНБАЕВА, Г.Т. ТАШЕНОВА. Роль бронхо-легочных заболеваний в развитии высокой легочной гипертензии у новорожденных детей.....	62
А. ТАЛҒАТҚЫЗЫ, Э.К. ОЖМУХАМЕТОВА, Т.Н. ХАЙБУЛЛИН, М.С. КАЗЫМОВ, В.В. ХУТОРЯНСКИЙ. Пути доставки лекарственных препаратов через слизистую носовой полости (обзор литературы).....	68
И.Н. ИБРАГИМОВА, Е.В. ЕГОРОВА, А.Б. ТИЛЕУБЕРДИЕВА, К.А. ИСМАГУЛОВА, А.Д. НУРАХОВА. Сравнительная оценка гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и коморбидной патологией методом эхокардиографии и электрокардиографии на амбулаторно-поликлиническом этапе.....	75
Г.Г. ШАЙМЕРДЕНОВА, Г.Н. АБУОВА. Успешное применение ЭКМО при COVID-19 у беременных (клинический случай).....	83

ЭКСПЕРЕМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

А.А. ЕСЕНБАЕВА, М.С. КАЗЫМОВ, Ж.Б. МУСАЖАНОВА, Б.А. АПСАЛИКОВ, Ж.У. КОЗЫКЕНОВА, М.О. ХАМИТОВА, А.Т. ШАХАНОВА, М.Р. МАСАБАЕВА. IL6 геннің қазақ популяциясындағы COVID 19 ағымының ауырлығымен әлеуетті байланысы.....	87
М.Ж. ЖУМАГУЛ, М.С. КУРМАНБАЕВА, Н.О. КУДРИНА, С.А. КУБЕНТАЕВ, А.Ж. МОЛДАКАРЫЗОВА, Н.В. ТЕРЛЕЦКАЯ. Экспериментальное исследование влияния <i>Rhodiola Rosea</i> L. на гематологический анализ крови при ожирении у самцов крыс.....	93
Z.B. YESSIMSITOVA, I.M. ZHARKOVA, P.L. TLEUBEKYZY, S.K. BOXENOVA, A.S. KOZHAMZHAROVA, G. ZIYAYEVA, R.K. DUISEMKHAN. Pathohistological study of rat skin at chemical burn with acetic acid.....	100
Ж.Б. ОЛЖАБАЕВА, Б.А. АБДУЛЛАЕВА, И.М.ЖАРКОВА, А.Ж. ТУКПЕТОВА, Н.А. СПАНДИЯРОВА. Балқаш көлінде мекендейтін сазан және көксеркенің бауырының гистологиялық ерекшеліктері.....	106
В.С. ШНАУКШТА, М.У. ДУЙСЕНОВА, У.М. БИСЕНОВА, А.М. ЕЛЬЖАСОВА. Разработка и валидация методики количественного определения акситиниба в плазме крови методом ВЭЖХ.....	112
Н.Т. ҮСЕНҒАЗЫ, А.З. МУСИНА, М.С. КУРМАНГАЗИН, Н.Е. АБЛАКИМОВА, Ә.Р. АСРАХАНОВ, Э.Е. АНЕШОВА. Микробиологические показатели у пациентов при COVID 19 (вирус идентифицированных и вирус не идентифицированных) пневмониях в городе Актобе в сравнительном аспекте.....	120

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Н.Б. ЕСИМОВ, А.М. АРИНГАЗИНА, Н.Т. ИЗМАИЛОВА, Б.К. ЕСИМОВ. Интеграция профильных служб здравоохранения в первичную медико-санитарную помощь.....	129
Н.Б. ЕСИМОВ, Н.Т. ИЗМАИЛОВА, Б.К. ЕСИМОВ, Д.С. ЕСИМОВ. Результаты интервьюирования ключевых информаторов по интеграции пмпс и профильных служб здравоохранения в Республике Казахстан.....	133

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

А.Р. ИСМАГУЛОВА, Г.Т. ЖУМАШОВА, З.Б. САКИПОВА, Б.О. МИНБАЕВ, В.С. АН. Макроскопический и микроскопический анализ сырья щавеля тянь-шанского (<i>Rumex Tianschanicus</i> Losinsk.).....	136
A.M. KANTUREYEVA, M.M. MUKNAMEJANOVA, G.O. USTENOVA. Determination of pharmaco-technological parameters of raw materials of <i>Ceratocarpus Arenarius</i> L.	142
М.И. ТЛЕУБАЕВА, У.М. ДАТХАЕВ, Д.Н. ЖҰМАБЕК. <i>Portulaca Oleracea</i> L. Дәрілік өсімдік шикізатынан ультрадыбыстық және микротолқынды экстрактының ұтымды технологиясын жаса.....	147
М.Д. ХАЙИТОВА, В.К. Ю, Е.М. САТБАЕВА, Т.В. МАЛКОВА, С.С. ЖУМАКОВА, Т.С. НУРГОЖИН, Е.К. ГАСАНОВ. Компьютерное прогнозирование острой токсичности, побочных и токсических эффектов новых производных пиперидина.....	153

Получена: 18 августа / Принята: 11 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616.981.21
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.10.48.001

Г.Г. ШАЙМЕРДЕНОВА, Г.Н. АБУОВА

Кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академия;
г. Шымкент, Казахстан

ВЛИЯНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДА ШЫМКЕНТА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Резюме. В связи со вспышкой и быстрым распространением COVID-19 во всем мире обострилась актуальность повышения знаний не только о новой коронавирусной инфекции, но и о респираторных вирусных заболеваниях со стороны врачей всех специальностей, в том числе и акушеров-гинекологов. Снижение иммунной реактивности и другие физиологические изменения в гестационный период вызывают повышенную восприимчивость к респираторным заболеваниям, и тяжелую пневмонию у беременных женщин, что может привести к госпитализации в отделения интенсивной терапии и к искусственной вентиляции легких. Категорию наиболее высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют беременные с такими соматическими заболеваниями как: заболевания дыхательной системы, сахарный диабет; заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния, ожирение, заболевания печени, хроническая болезнь почек, АФС. В данной статье описывается клинический случай беременной, 36 лет, с новой коронавирусной инфекцией с фоновым заболеванием – апластическая анемия, тяжелая форма, которая закончилась летальным исходом. Пациентка получала лечение в городской инфекционной больнице и городской больнице № 2 города Шымкента в мае - июне 2020 года. Тяжелая фоновая патология (апластическая анемия, тяжелое течение) является серьезным риск - фактором неблагоприятного прогноза при развившейся COVID-инфекции. Несмотря на относительно небольшое число случаев материнской смертности, связанных с инфекцией COVID-19, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники нуждаются в дополнительных данных об особенностях течения и возможных неблагоприятных материнских и перинатальных исходах.

Ключевые слова: беременность, Covid -19, апластическая анемия, тромбоцитопения

Г.Г. Шаймерденова, Г.Н. Абуова

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының жұқпалы
аурулар және тері-венерология кафедрасы,
Шымкент, Қазақстан

**ШЫМКЕНТ ҚАЛАСЫНДАҒЫ КОВИД-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ
ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ ЖҮКТІЛІК АҒЫМЫНА ӘСЕРІ:
ЖАҒДАЙ ТУРАЛЫ ЕСЕП**

Түйін. Бүкіл әлемде COVID-19 індетінің өршуіне және тез таралуына байланысты тек жаңа коронавирустық инфекция туралы ғана емес, сонымен қатар барлық мамандықтағы дәрігерлердің, соның ішінде акушер-гинекологтардың респираторлық вирустық аурулар туралы білімдерін арттырудың өзектілігі күшейе түсті. Жүктілік кезіндегі иммундық реактивтіліктің төмендеуі және басқа да физиологиялық өзгерістер жүкті әйелдерде респираторлық ауруларға және ауыр пневмонияға бейімділіктің жоғары

Gulbanu G. Shaymerdenova, Gulzhan N. Abuova

Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology,
South Kazakhstan Medical Academy
Shymkent, Kazakhstan

**THE IMPACT OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON
THE COURSE OF PREGNANCY IN THE CITY OF SHYMKENT:
A CASE REPORT**

Resume. Due to the outbreak and rapid spread of COVID-19 around the world, the relevance of increasing knowledge not only about the new coronavirus infection, but also about respiratory viral diseases by doctors of all specialties, including obstetricians and gynecologists, has become more acute. Reduced immune reactivity and other physiological changes during gestation cause increased susceptibility to respiratory disease and severe pneumonia in pregnant

рылауын тудырады, бұл реанимация бөлімшелеріне госпитализацияға және механикалық желдетуге әкелуі мүмкін. COVID-19 ауыр түрлерінің даму қаупінің жоғары санатына мыналар сияқты соматикалық аурулары бар жүкті әйелдер жатады: тыныс алу жүйесінің аурулары, қант диабеті; жүрек-қан тамыр жүйесі аурулары, артериялық гипертензия, аутоиммундық аурулар, иммун тапшылығы жағдайлары, семіздік, бауыр ауруы, созылмалы бүйрек ауруы, өліммен аяқталатын APS. Науқас 2020 жылдың мамыр-маусым айларында қалалық жұқпалы аурулар ауруханасы мен Шымкент қаласының №2 қалалық ауруханасында ем қабылдаған. Ауыр негізгі патология (апластикалық анемия, ауыр ағым) дамыған COVID инфекциясы жағдайында қолайсыз болжам үшін елеулі қауіп факторы болып табылады. COVID-19 инфекциясымен байланысты ана өлімінің салыстырмалы түрде аз санына қарамастан, акушер-гинекологтар мен басқа да денсаулық сақтау мамандарына ана мен перинаталдық ана мен перинаталдық салдардың барысы және ықтимал жағымсыз салдары туралы көбірек деректер қажет.

Түйінді сөздер: жүктілік, Ковид-19, апластикалық анемия, тромбоцитопения.

women, which can lead to hospitalization in intensive care units and mechanical ventilation. The category of the highest risk of developing severe forms of COVID-19 is pregnant women with such somatic diseases as: diseases of the respiratory system, diabetes mellitus; diseases of the cardiovascular system, arterial hypertension, autoimmune diseases, immunodeficiency states, obesity, liver disease, chronic kidney disease, APS which ended in death. The patient received treatment at the city infectious diseases hospital and city hospital No. 2 of Shymkent in May - June 2020. Severe underlying pathology (aplastic anemia, severe course) is a serious risk factor for an unfavorable prognosis in case of developed COVID infection. Despite the relatively small number of maternal deaths associated with COVID-19 infection, obstetrician-gynecologists and other healthcare professionals need more data on the course and possible adverse maternal and perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, Covid-19, aplastic anemia, thrombocytopenia

Введение. Коронавирусная инфекция — это заболевание, характеризующееся непрекращающимся прогрессированием и приростом количества инфицированных и летальных исходов с момента его обнаружения в Китае в декабре 2019 года. С этого времени все страны подвержены новому вирусу. К настоящему времени во всем мире насчитывается 107 млн. случаев заболевания, из них выздоровело 56,5 млн. человек, летальных исходов - 2,33 млн. Среди стран по инфицированию пациентов с Covid-19 в тройку лидеров входят: Соединенные Штаты Америки (27,2 млн.), Индия (10,8 млн.), Бразилия (9,5 млн.). Число зараженных SARS-CoV-2 ежедневно продолжает расти. Рассмотрим ситуацию по Covid-19 в Казахстане: по данным на 10.02.2021 подтверждено 245 тыс. случаев заболевания. Всего в стране выявлены выздоровевших – 217,1 тыс. человек, летальных исходов насчитывается 3,1 тыс. Третий город республиканского значения, Шымкент обладает следующими статистическими данными по распространению Covid-19: заболевших – 7,2 тыс. человек, прирост за 10 февраля 2021 г. составляет 17 человек [1]. Клинически инфекция SARS-CoV-2 может проходить как бессимптомно, так и с прогрессированием тяжелой дыхательной недостаточности. Симптомные инфекции, вызванной COVID-19, следующие: лихорадка (83–100 %), кашель (59–82 %), миалгия (11–35 %), головная боль (7–8 %) и диарея (2–10 %) [2, 3]. В тяжелых случаях имеются данные о развитии эндотелиопатии и ДВС-синдрома [4]. Установлено, что преимущественно тяжелые и смертельные случаи с COVID-19 наблюдаются у пациентов старше 65 лет и/

или при наличии сопутствующих заболеваний: заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, артериальной гипертензии, онкологических патологий [2,3]. В большей степени у пациентов наблюдается тяжелая пневмония, при этом 23–32 % поступают в отделение интенсивной терапии и в 17–29 % случаях развивается прогрессирующий респираторный дистресс-синдром. Среди госпитализированных летальность составила 4–15 % [3,5]. В наиболее уязвимую группу людей для COVID-19 входят не только люди пожилого возраста, но и беременные женщины. Снижение иммунной реактивности и другие физиологические изменения в гестационный период вызывают повышенную восприимчивость к респираторным заболеваниям, и тяжелую пневмонию у беременных женщин, что может привести к госпитализации в отделения интенсивной терапии и к искусственной вентиляции легких [6].

Категорию наиболее высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют беременные с такими соматическими заболеваниями как: заболевания дыхательной системы, сахарный диабет; заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, иммунодефицитные состояния, ожирение, заболевания печени, хроническая болезнь почек, АФС [7]. По данным китайских ученых, основанных на ограниченном количестве случаев, COVID-19 у беременной и роженицы может сопровождаться преждевременными родами, развитием дистресс-синдрома у плода, тромбоцитопенией и нарушением функции печени у новорожденного [8]. Несмотря на то, что панде-

мия COVID-19 непрерывно прогрессирует, данные по течению заболевания у беременных женщин весьма ограничены. При этом, на сегодняшний день открытым вопросом остается влияние SARS-CoV-2 коронавирусной инфекции на течение беременности.

Цель исследования: Провести анализ клинических случаев течения беременности у пациентки с COVID-19 и апластической анемией, завершившаяся летальным исходом.

Материалы и методы исследования: Ретроспективный анализ клинического случая беременной с COVID-19 и апластической анемией, завершившаяся летальным исходом. Пациентка получала лечение в городской инфекционной больнице и городской больнице № 2 города Шымкента в мае - июне 2020 года.

Презентация клинического случая: Пациентка А., повторнородящая, 36 лет, госпитализирована в городскую инфекционную больницу на 2-ой день болезни. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на повышение температуры до 37,8° С, першение в горле, редкий кашель и слабость.

Контакт с подтвержденным случаем COVID-19 не отрицает. В домашних условиях лечение не принимала. Со слов больной готовилась на портал в связи с родоразрешением в городе Алматы. В ходе обследования были взяты мазки из зева и носа на ПЦР на КВИ. Коронавирус SARS-CoV-2 был обнаружен. Скорой медицинской помощью доставлена в городскую инфекционную больницу. Учитывая тяжелое состояние, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (30.05.2020г.).

При сборе анамнеза пациентка отрицала туберкулез, кожно-венерологические заболевания. Перенесла вирусный гепатит в детстве. Пациентка с 2006 года состоит на учете у гематолога по поводу апластической

анемии, тяжелая форма. Менструальная функция без особенностей. По счету 3-я беременность, роды также 3-и. Состоит на учете по данной беременности в сроке 8 недель. Первая беременность в 2015 г. закончилась срочными родами живым ребенком весом 3300, было произведено кесарево сечение по поводу тромбоцитопении, послеоперационный период протекал со слов без осложнений, гемотрансфузии не было. Вторая беременность протекала в 2018 году, было кесарево сечение по поводу рубца на матке, рожден ребенок весом 3500 гр, послеоперационный период протекал со слов без осложнений, гемотрансфузии не было. Из анамнеза известно, что I и II половина настоящей беременности протекала на фоне умеренной анемии, принимала антианемическое лечение. С 20 недель беспокоят появление синяков на нижних конечностях. Пациентка до беременности неоднократно принимала стационарное лечение в отделении областной клинической больницы с диагнозом: «Апластическая анемия, тяжелая форма». Также непрерывно получала лечение в гестационный период в городской больнице в отделении гематологии. Последняя госпитализация с 21.05 по 13.05.2020г. в том же стационаре с диагнозом: Апластическая анемия, тяжелая форма. Беременность 33 недели 5 дней. Рубец на матке (2006, 2014). Рекомендовано: родоразрешить на 4 уровне НЦАГ и П.

Учитывая выраженную тромбоцитопению (11×10⁹/л) была назначена тромбомасса. Произведены 4 трансфузии. Проводилась антибактериальная, противовирусная, гормональная терапия.

После осмотра акушера – гинеколога в связи с появлением периодических тянущих болей внизу живота, которые усиливались непрерывно, пациентка была переведена в роддом городской больницы для дальнейшего наблюдения. После госпитализации спустя час кли-

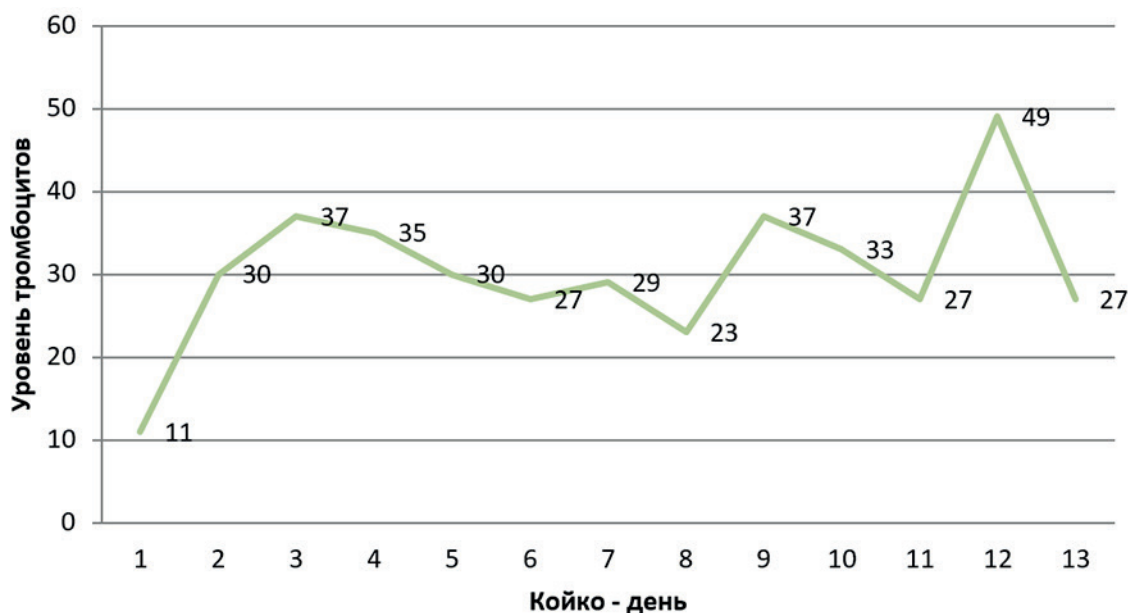


Рисунок 1 - Изменения уровня тромбоцитов в зависимости от койко - дня

нически пациентку беспокоили внезапные кровянистые выделения из половых путей со сгустками в количестве 100 лм в течение 10 минут, общую слабость, резкие боли в животе, локальную болезненность по правому ребру матки. Учитывая преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты проведено экстренное оперативное родоразрешение. 31.05.2020г. родился ребенок мужского пола весом 2720 ростом 48 см, по шкале Апгар 4/6. Состояние родильницы средней тяжести, сознание ясное. 04.06.2020г. переведена в городскую инфекционную больницу, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения. На момент осмотра состояние было тяжелым, сознание ясным, на осмотр реагировало вяло. Родильница получала увлажненный кислород через назальную канюлю 4 л/мин. Присоединились отеки на конечностях и на лице, одышка при незначительной нагрузке и головная боль. По данным обзорного рентгена грудной клетки от 03.05.2020г. выявлена двухсторонняя полисегментарная пневмония. Двухсторонняя плевропневмония. Кардиопатия. 05.06.2020г. артериальное давление пациентки увеличилось до 143/90, отмечалось умеренное носовое кровотечение. Лечение было дополнено гипотензивными препаратами и гемостатиками, что дали впоследствии положительный эффект. Учитывая тромбоцитопению до $29 \times 10^9/\text{л}$, носовые кровотечения, анемию Hb - 85 г/л было произведено переливание тромбоцитарной массы. 10.06.2020г. Родильница была подключена с 00:50 к аппарату НИВЛ «Dreger», маской для неинвазивной вентиляции, в режиме: CPAP, с параметрами: FiO₂ = 0,7, РЕЕР

= 12. Показаниями являлись: дыхательная недостаточность II степени, тахипноэ, десатурация (85-86%), неэффективность оксигенотерапии. Периферические отеки в динамике увеличились. Состояние больной крайне тяжелое, нестабильное. Сознание глубокой оглушенности и медицинской седации. Обч 30 наблюдалась мелкоочечная геморрагическая сыпь в местах сдавления. В 21:00 отмечено скудное мажущее кровянистое отделяемое по типу лохи по половым путям, провоцируемое кашлем. Аускультативно влажные хрипы во всех отделах легких. Учитывая двухстороннюю полисегментарную пневмонию, тяжелой степени тяжести, острую дыхательную недостаточность IV степени, неэффективность медикаментозной терапии и искусственной вентиляции пациенту по жизненным показаниям установлен периферический вена-венозный ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация).

Изменения уровня тромбоцитов представлена на рисунке 1. Как видно из графика минимальным значением тромбоцитов было $11 \times 10^9/\text{л}$, наибольшим - $49 \times 10^9/\text{л}$, что является выраженной тромбоцитопенией.

Выводы: Тяжелая фоновая патология (апластическая анемия, тяжелое течение) является серьезным фактором неблагоприятного прогноза при развившейся COVID-инфекции. Ввиду большого количества случаев материнской смертности, связанных с инфекцией COVID-19, акушеры-гинекологи и другие медицинские работники нуждаются в проведении углубленных исследований и следовательно в получении дополнительных данных об особенностях течения и возможных неблагоприятных материнских и перинатальных исходах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 <https://www.coronavirus2020.kz/>
- 2 Zheng F., Tang W., Li H. et al. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3404–10. DOI: 10.26355/eurev_202003_20711.
- 3 Lou J., Tian S.-J., Niu S.-M. et al. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3411–21. DOI:10.26355/eurev_202003_20712.
- 4 Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):687–90. DOI:10.1080/22221751.2020.1741327
- 5 Rasmussen S. A., Smulian J. C., Lednický J. A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Feb 24. pii: S0002-9378(20)30197-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- 6 Alfaraj S. H., Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2019. — Vol. 52. — №3. — P. 501—503.
- 7 Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Минздрав России. - Версия 5 от 08.04.2020. — 112 с.
- 8 Zhu H, Wang L, Fang C et al. Clinical analysis of 10 neonatesborn to mothers with 2019nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9 (1): 51–60. DOI:http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06.

REFERENCES

- 1 <https://www.coronavirus2020.kz/>
- 2 Zheng F., Tang W., Li H. et al. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3404–10. DOI: 10.26355/eurev_202003_20711.
- 3 Lou J., Tian S.-J., Niu S.-M. et al. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3411–21. DOI:10.26355/eurev_202003_20712.
- 4 Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):687–90. DOI:10.1080/22221751.2020.1741327
- 5 Rasmussen S. A., Smulian J. C., Lednický J. A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Feb 24. pii: S0002-9378(20)30197-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- 6 Alfaraj S. H., Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2019. — Vol. 52. — №3. — P. 501—503.
- 7 Vremennye metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii 2019-nCoV. Minzdrav Rossii. - Versiya 5 ot 08.04.2020. — 112 s.
- 8 Zhu H, Wang L, Fang C et al. Clinical analysis of 10 neonatesborn to mothers with 2019nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9 (1): 51–60. DOI:http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Шаймерденова Гулбану Ганикызы; докторант 2 года обучения, кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская Медицинская Академия; gulbanu1008@mail.ru, г.Шымкент, Казахстан, 87478470680
<https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

Абуова Гульжан Наркеновна, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, г.Шымкент, Казахстан
<http://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Получена: 14 июнь / Принята: 10 августа / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 615.214-038
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.96.83.002

А.М. ШУКИМБАЕВА¹, М.В. ПРИЛУЦКАЯ¹, В.Г. СЕНЦОВ², Д.А. МАНСУРОВА³, Б.Е. КЕНЕНБАЕВА¹

¹Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», кафедра персонализированной медицины
г. Павлодар, Казахстан;

²Уральский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³НАО «Медицинский университет Семей» кафедра кардиологии и интервенционной аритмологии, г. Семей, Казахстан

КАРДИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ УПОТРЕБЛЕНИЯ НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Введение. В настоящее время новые психоактивные вещества (НПВ), синонимами которых являются «синтетические», «дизайнерские», «легальные», представляют угрозу системам здравоохранения, образования и правоохранительных органов во всем мире. Высокая распространенность НПВ, частота токсических осложнений и даже летальных исходов оценивается, как «эпидемия всего земного шара». Кроме стремительного роста распространения новых химических соединений, не контролируемые законодательно, существует обеспокоенность медицинской общественности разнообразием токсических влияний на различные системы организма. Одним из таких эффектов является патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС).

Целью данной работы стало структурирование информации о кардиотоксических эффектах двух наиболее трендовых категорий НПВ: синтетических катинонов (СК) и каннабиноидов (СКБ).

Материалы и методы. Нами был проведен обзор литературы на английском и русском языках. Анализ публикаций осуществлялся с баз данных PubMed, e-library. Критериями включения были все оригинальные полнотекстовые публикации случаев, серий случаев, описывающих кардиотоксические проявления, а также летальности, связанные с СССР за 10-летний период. К критериям включения относились аннотации, публикации с экспериментальными исследованиями на животных, случаи или серии случаев без клинических проявлений кардиопатологии и без идентификации основного вещества.

Результаты. Мы попытались структурировать в своем обзоре литературы клинические аспекты кардиотоксических проявлений в следствие употребления СКБ и СК, основываясь на симптоме и частоте встречаемости.

Выводы. Проведя анализ публикаций, посвященных кардиотоксическим эффектам двух наиболее часто встречающихся психоактивных веществ (СКБ и СК), мы пришли к выводу, что в структуре клинических симптомов преобладают тахикардия, гипертензия, а причинами летальных исходов является внезапная остановка сердечной деятельности на фоне фатальных нарушений ритма.

Ключевые слова: новые психоактивные вещества, кардиальные симптомы, летальность.

А.М. Шүкімбаева¹, М.В. Прилуцкая¹, В.Г. Сенцов²,
Д.А. Мансурова³, Б.Е. Кененбаева¹

¹"Семей медицина университеті" КЕАҚ Павлодар филиалы,
жеке медицина кафедрасы Павлодар қ., ҚР;

²Орал мемлекеттік медицина университеті,
анестезиология, реаниматология және токсикология
кафедрасы Екатеринбург қ., РФ;

³"Семей медицина университеті" КЕАҚ
Кардиология және интервенциялық аритмология кафедрасы,
Семей қ., ҚР

Ainur M. Shukimbayeva¹, Maria V. Prilutskaya¹, Valentin G.
Sentsov², Jamilya A. Mansurova³, Bakhytzhany Y. Kenenbayeva¹

¹Pavlodar branch of Semey Medical University,
Department of personalised medicine Pavlodar,
Republic of Kazakhstan;

²Ural State Medical University, Department of anesthesiology,
resuscitation and toxicology Ekaterinburg, Russian Federation;

³Medical University of Semey
Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology,
Semey, Republic of Kazakhstan

ЖАҢА ПСИХОАКТИВТІ ЗАТТАРДЫ ҚОЛДАНУДЫҢ
КАРДИАЛЬДЫ САЛДАРЛАРЫ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

THE CARDIAC CONSEQUENCES OF NEW PSYCHOACTIVE
SUBSTANCES USING (LITERATURE REVIEW)

Түйін: Қазіргі уақытта «синтетикалық», «дизайнерлік», «заңды» сөздері синоним болатын жаңа психоактивті заттар (ЖПАЗ) бүкіл әлем бойынша денсаулық сақтау, білім беру және құқық қорғау органдарының жүйелеріне қауіп төндіруде. ЖПАЗ – дың кең таралуы, токсикалық асқынулардың және тіпті өлім-жітімнің жиілігі «бүкіл жер шарының індеті» ретінде бағаланады. Заңмен бақыланбайтын жаңа химиялық қосылыстардың таралуының жылдам өсуінен басқа, медициналық қоғамдастықта организмнің әртүрлі жүйелеріне токсикалық әсерлердің әртүрлілігі туралы алаңдаушылық бар. Осындай әсерлердің бірі - жүрек-қантамыр жүйесіне (ЖҚЖ) патологиялық әсер ету болып табылады. Бұл жұмыстың **мақсаты** жаңа психоактивті заттардың екі ең тренді категориясының кардиоуытты әсерлері туралы ақпаратты құрылымдау болды: синтетикалық катинондар (СК) және каннабиноидтар (СКБ).

Материалдар мен тәсілдер. Ағылшын және орыс тілдерінде әдебиеттерге шолу жасалды. Жарияланымдарға талдау PubMed, e-library деректер қорынан жүргізілді. Қосылу критерийлері жағдайлардың барлық түпнұсқалық толық мәтінді жарияланымдары, кардиотоксикалық көріністерді сипаттайтын жағдайлар сериясы және 10 жылдық кезеңдегі ЖҚЖ-не байланысты өлім болды. Алып тастау критерийлеріне аннотациялар, жануарларға эксперименттік зерттеулері бар жарияланымдар, кардиопатологияның клиникалық көріністері жоқ және негізгі затты анықтаусыз жағдайлар немесе жағдайлар сериялары кірді.

Нәтижелер. Әдеби шолуымызда біз симптом мен кездесу жиілігіне негізделген СКБ және СК қолданылуына байланысты кардиотоксикалық көріністердің клиникалық аспектілерін құрылымдауға тырыстық.

Қорытынды. Ең көп таралған екі психоактивті заттардың (СКБ және СК) кардиотоксикалық әсері туралы жарияланымдарды талдай келе, біз клиникалық симптомдардың құрылымында тахикардия мен гипертензия басым, ал өлімнің себептері ритмнің фатальды бұзылыстары фонында кенеттен жүректің тоқтауы деген қорытындыға келдік.

Түйінді сөздер: жаңа психоактивті заттар, кардиальды белгілер, өлім

Введение. В настоящее время новые психоактивные вещества (НПВ), синонимами которых являются «синтетические», «дизайнерские», «легальные», представляют угрозу системе здравоохранения, образования и правоохранительных органов во всем мире. Частота появления НПВ на рынке химических соединений не имеет аналога. Так, в 2015 году, отмечалось появление нового вещества каждую неделю [1]. Высокая распространенность НПВ, частота токсических осложнений и даже летальных исходов оценивается, как «эпидемия всего земного шара» [2-4]. НПВ – это большая группа химических соединений, в одних случаях имеющая сходство с известными наркотическими препаратами, в других – специально синтезированная для фальсификации психоактивного эффекта запрещенных веществ [5-7]. Условно НПВ делят на четыре категории с учетом химического состава и фармакологических эффектов: син-

Introduction. Currently, new psychoactive substances (NPS), synonyms of which are "synthetic", "designer", "legal", pose a threat to health, education and law enforcement systems around the world. The high prevalence of NPSs, the frequency of toxic complications and even deaths is estimated as an "epidemic of the whole globe". In addition to the rapid increase in the spread of new chemical compounds that are not controlled by law, there is concern among the medical community about the variety of toxic effects on various body systems. One of these effects is a pathological effect on the cardiovascular system (CVS).

The **purpose** of this work was to structure information about the cardio toxic effects of the two most trending categories of NPSs: synthetic cathinones (SC) and cannabinoids (SCB).

Materials and methods. We conducted a literature review in English and Russian. The analysis of publications was carried out from PubMed, e-library databases. The inclusion criteria were all original full-text publications of cases, series of cases describing cardio toxic manifestations, as well as deaths associated with CVS over a 10-year period. The exclusion criteria included annotations, publications with experimental animal studies, cases or series of cases without clinical manifestations of cardio pathology and without identification of the main substance.

Results. We tried to structure in our literature review the clinical aspects of cardio toxic manifestations because of the use of SCB and SC, based on the symptom and frequency of occurrence

Conclusions. After analyzing the publications devoted to the cardiotoxic effects of the two most common psychoactive substances (SCB and SC), we came to the conclusion that tachycardia and hypertension predominate in the structure of clinical symptoms, and the causes of death are sudden cardiac arrest against the background of fatal rhythm disturbances.

Keywords: new psychoactive substances, cardiac symptoms, mortality.

тетические стимуляторы, синтетические каннабиноиды, галлюциногены и депрессанты [8,9].

Кроме стремительного роста распространения новых химических соединений, не контролируемые законодательно, существует обеспокоенность медицинской общественности разнообразием токсических влияний на различные системы организма. Одним из таких эффектов является патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС) [10-14].

Однако, большинство литературных данных о токсическом влиянии НПВ на ССС представлено в виде описания случаев или серии случаев. Отсутствие структурирования клинических симптомов и причин смерти вследствие употребления НПВ создают сложности врачам в их практической деятельности.

Возможность собрать основные клинические симптомы и причины смерти у пациентов в результате токсическо-

го воздействия НПВ на ССС окажет помощь практическому здравоохранению.

Целью данной работы стало структурирование информации о кардиотоксических эффектах двух наиболее трендовых категорий НПВ: синтетических катинонов (СК) и каннабиноидов (СКБ).

Материалы и методы. Нами проведен обзор литературы на английском и русском языках. Анализ публикаций осуществлялся с баз данных PubMed, e-library. Критериями включения были все оригинальные полнотекстовые публикации случаев, серий случаев, описывающих кардиотоксические проявления, а также летальности, связанные с ССС за 10-летний период. К критериям исключения относились аннотации, публикации с экспериментальными исследованиями на животных, случаи или серии случаев без клинических проявлений кардиопатологии и без идентификации вещества. При поиске публикаций в базах данных использовались следующие ключевые слова: «new psychoactive substances», «synthetic cannabinoids», «synthetic cathinone», «spice», «bath salts», «новые психоактивные вещества», «синтетические каннабиноиды», «синтетические катиноны», «спайсы», «соли для ванн», «дизайнерские наркотики». На рисунке 1 изображена последовательность поиска публикаций.

Результаты. Мы попытались структурировать в своем обзоре литературы клинические аспекты кардиотоксических проявлений в следствие употребления СКБ и СК, основываясь на симптоме и частоте встречаемости. (таблица 1)

Синтетические каннабиноиды

СКБ, так же известные как «K2», «Spice», «Cloud 9» [15-17], являются одной из наиболее распространенных групп НПВ [16,18-21]. Впервые были экспериментально синтезированы еще в далекие 1960-1970 годы. С те-

рапевтической целью начали использоваться в 1990 годы [22-24]. В 2000 году СКБ начинают обращать на себя особое внимание ввиду их психоактивных свойств и средства к контролируемому законом каннабису и только в 2008 году официально были идентифицированы [19]. Существует различная форма выпуска веществ: порошки (наиболее распространенная форма), таблетки, капсулы, жидкости для вейпинга [25]. Основным путем введения вещества остаются курение и вдыхание [26]. Механизм действия заключается в связывании с каннабиноидными рецепторами CB1 и CB2 с помощью G-белка [27,28]. Наибольшее содержание рецепторов CB1 наблюдается преимущественно в сердце, сосудах, гипоталамусе и мозговых ядрах ствола мозга, где расположен центр сердечно-сосудистой системы [29]. По данным D. Haspula рецепторы CB2 располагаются преимущественно в клетках иммунной системы и лимфоидной ткани, в поджелудочной железе, скелетных мышцах, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках [30].

Влияние СКБ на ССС. Болезни системы кровообращения, особенно среди лиц среднего возраста, вызывает у медицинской общественности обеспокоенность. А когда диагностируют ишемическую болезнь сердца среди лиц молодого возраста, тревожность увеличивается значительно. Согласно данным медицинской литературы описываются случаи или серии случаев болезней системы кровообращения в молодом возрасте после употребления СКБ K2. Khan S. и другие авторы представили случай ишемической кардиомиопатии и ишемического инсульта у мужчины 25 лет после употребления СКБ K2. У пациента отсутствовали явные традиционные факторы риска ишемической болезни сердца. По анализам крови признаков дислипидемии не обнаружено. На электрокардиографии (ЭКГ) патологические зубцы Q в отведениях II, III, AVF, а также плохой рост зубца R. На компьютер-

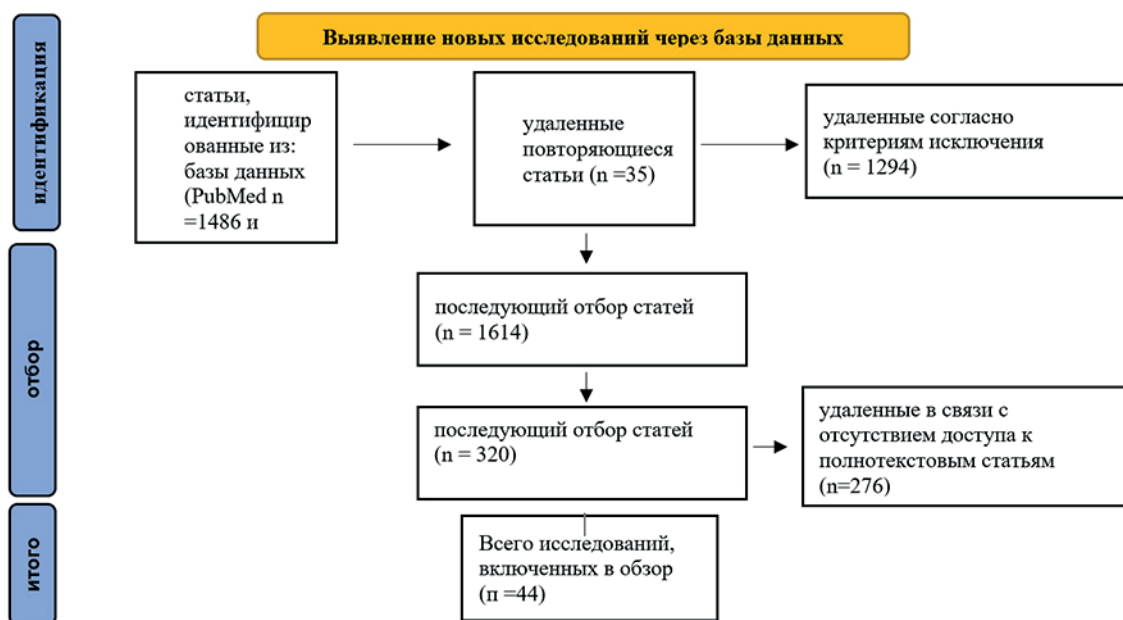


Рисунок 1 - Последовательность поиска публикаций

Таблица 1 - Острые кардиотоксические эффекты и причины летальности от НПВ

ref	возраст	Кардиальные симптомы	Летальный исход/ причина смерти	Обнаруженное вещество
16 39 37,45 18	19 31 17, 25 25	тахикардия	- - - +полиорганная недостаточность	СКБ: 5FAKB-48 and 5F-PB-22; MAM-2201; K2 MDMB-CHMICA
52	19		-	UR-144
59 60,62	34 32,27		- -	СК: α-PBP, α-PVP,
63	27		+остановка сердца	мефедрон / MDPV
65	40		-	MDPV
79 72	25 29		+несчастный случай	N-Ethylpentylone
41 45	16 25	брадикардия	- -	СКБ: Bonzai K2
16 39 37	19 31 15	гипертензия	- - -	СКБ: 5FAKB-48 and 5F-PB-22 MAM-2201; K2; СК: α-PBP, α-PVP
59 60,62	34 32, 27		- -	
41 45	16 25	гипотензия	- -	СКБ: Bonzai K2, СК: мефедрон / MDPV N-Ethylpentylone
63 72	27 29		- + несчастный случай	
32,33,51 50	16,16,15 39	ангинозные боли	- -	СКБ: K2 (Spice) adamantyl
38	24	ПНЖТ	-	СКБ: AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA
34	56	ФЖ	-	K2
67	19	ФЖ	+внезапная коронарная смерть	СК: метилон
64,66 58	39,39 28	ЖТ ФП	+остановка сердца +остановка сердца	MDPV α-PVP
47	41	-	+коронарный артериальный тромбоз	СКБ: ADB-FUBINACA
69,7	30, 29	-	+острая сердечная и дыхательная недостаточность	СК: PV8, PV9, and 4-methoxy PV9, N-PP

Примечание: MAM 2201 - [1-(5-Fluoropentyl)-1H-indol-3-yl](4-methyl-1-naphthalenyl-methanone)

5F-AKB-48 - N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide

5F-PB-22 - 1-(5-Fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylic acid 8-quinolinyl ester

α-PVP - α-Pyrrolidinoverphenone

α-PBP - α-Pyrrolidinobutiophenone

MDPV - Methylenedioxypropylvalerone

Methylone - 3,4-MethylenedioxyN-methylcathinonmethylone

N-PP - α-Propylaminopentiophenone

ПНЖТ - Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия

ФЖ - Фибрилляция желудочков

ЖТ - Желудочковая тахикардия

ФП - Фибрилляция предсердий

ной томограмме головы диагностирован ишемический инфаркт левой средней мозговой артерии. На эхокардиографии (ЭХО КГ) значительно снижена фракция выброса до 20-30% с зоной гипокинеза. Кроме того, был диагностирован острый тромбоз глубоких вен в левой ноге. [31] Mir A. вместе с другими исследователями сообщили о 3-х случаях инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST среди подростков. [32] Mckeever RG. и соавторы описали случай 16-летнего мужчины с длительным ангинозным приступом через 2 часа после приема K2. В анамнезе Бронхиальная астма и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. На ЭКГ: подъем сегмента ST в нижнебоковых отведениях [33]. Ibrahim S. и соавторы отобрали случай, произошедший с 56-летним мужчиной, который потерял сознание в связи с фибрилляцией желудочков после употребления СКБ K2. В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, состояние после аортокоронарного шунтирования, артериальная гипертензия, дислипидемия. Пациенту была проведена сердечно-легочная реанимация. На диагностической катетеризации сердца, острой окклюзии обнаружено не было, пациенту был имплантирован дефибриллятор [34]. Kougouni I. и другие ретроспективно изучили 42 истории болезни пациентов, находящихся в отделении неотложной терапии, злоупотребляющих СКБ (в основном, это был K2). Со стороны ССС: двоим пациентам (6%) в связи с ангинозным приступом была проведена катетеризация сердца. Диагностировано 2 случая (6%) острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST. Остановка сердца была у одного пациента (3%). Брадикардия отмечалась в 16% случаев, удлинение интервала QT в 30%. Гипертонический криз был в 6% случаев [35]. На фоне приема СКБ одним из частых клинических симптомов является тахикардия и гипертензия. [35,36] Heath TS. и соавторы изложили 2 случая выраженной тахикардии среди лиц 17 и 15 лет после употребления K2. В одном случае тахикардия сопровождалась гипертензией [37]. Abouchedid R. описал клинический случай молодой 19-летней женщины после употребления психоактивных веществ, в том числе СКБ 5FAKB-48 и 5F-PB-22, со зрительными галлюцинациями, судорогами, тахикардией и незначительной диастолической гипертензией. Симптомы были купированы через 13 часов после употребления [16]. Lam R. и другие в своей рукописи продемонстрировали клинический случай 24-х летнего мужчины, доставленного в отделение неотложной помощи с кратковременным эпизодом пароксизмальной наджелудочковой тахикардии после употребления АВ-FUBINACA и ADB-FUBINACA [38]. Degungs A. и коллеги дали характеристику случая 31-летнего мужчины японского происхождения. После курения СКБ MAM-2201 в виду резкого ухудшения самочувствия был доставлен скорой помощью в отделение неотложной терапии с тахикардией, гипертензией, удлинением интервала QT на ЭКГ [39]. В работе L. Martínez была дана сравнительная динамическая оценка острых проявлений при потреблении СКБ

JWH-122 и JWH-210 в течение 4-х часов. Проводили подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического и диастолического артериального давления (АД). При сравнении двух веществ систолического и диастолическое АД, ЧСС были значительно выше при приеме JWH-122L [40].

Tait RJ. и соавторы изучили приблизительно 4000 случаев, среди которых 26 летальных исходов. Основными причинами смерти являлись также и сердечно-сосудистые осложнения в виде инфаркта миокарда, ишемического инсульта и эмболии. Частой жалобой со стороны ССС при обращении в медицинское учреждение была тахикардия $\approx 37-77\%$ [35,41]. Kasper, AM. и другие исследователи описали токсические осложнения у пациентов после употребления СКБ в 2015 году в Миссисипи из-за высокой обращаемости и даже летальных случаев. Средний возраст был 31 год, 85% - мужского пола. Со стороны ССС у 42% была тахикардия, 30% - гипертензия [42]. Law, R. и другие изучили случаи обращения в токсикологические центры США с января по май 2015 года. Было выяснено, что за тот период было 3 572 обращений пациентов после употребления СКБ. Также преобладали (80,7%) мужчины. Средний возраст был 26 лет. Тахикардия, как один из основных симптомов при обращении пациентов, встречался в 1035 случае (29%) [43].

AA, Monte и другие провели анализ группы пациентов, употребляющих СКБ, обратившихся за медицинской помощью в течение 5 лет. Проанализировав данные, исследователи получили следующие результаты. 84% были мужчины. Средний возраст 25 лет. Со стороны ССС основным симптомом в 12,5% случаев была тахикардия с ЧСС более 140 ударов в минуту, брадикардия с ЧСС менее 50 ударов в минуту и артериальная гипотензия в 4,2% [44]. ZD Coorer в своей исследовательской работе описали результаты, полученные от пациентов в течение 3,5 лет, злоупотребляющих СКБ. В работе исследователи обратили внимание на частоту употребления и на наличие побочных эффектов. Со стороны ССС такой симптом как тахикардия встречалась у пациентов даже при однократном применении в 6,5% случаев [45]. В выше изложенных работах одними из ведущих симптомов со стороны ССС были тахикардия и гипертензия. А в научном труде о серии случаев каннабиноидной интоксикации "Bonzai" среди подростков напротив в клинической картине наблюдались, в большинстве случаев, (50%) гипотензия и (31,3%) брадикардия. [46] В литературе встречаются работы с описанием случаев смерти пациентов после употребления СКБ. Shanks KG. в своей статье повествовал об летальном исходе 41 летней женщины, употреблявшей СКБ ADB-FUBINACA. По результатам вскрытия у умершей был тромбоз левой передней нисходящей коронарной артерии, отек легких [47]. Adamowicz P. в своей статье описал фатальный случай, произошедший с 25-летним мужчиной, который после употребления СКБ MDMB-CHMICA и пива через 6 часов потерял сознание. Был госпитализирован в отде-

ление интенсивной терапии, где спустя 4 дня была зафиксирована смерть. На вскрытии: полиорганная недостаточность [18].

Небольшая часть исследований посвящена инструментальным методам обследования пациентов, злоупотребляющих СКБ. Встречаются работы, где исследователями замечено удлинение интервала QT на ЭКГ у пациентов, длительно употребляющих СКБ. [37,40] НМ. Ozturk и другие соавторы провели проспективное исследование, в которое вошло 35 человек, употребляющих СКБ, и 35 здоровых добровольцев в контрольную группу. Всем была сделана ЭКГ в 12 стандартных отведениях. В результате было обнаружено, что QT интервал и скорректированный QT интервал были более продолжительными в основной группе ($380,3 \pm 25$, $365,6 \pm 22,8$, $p = 0,01$ и $415 \pm 36,8$, $392 \pm 15,5$, $p = 0,001$) [48]. Еще одна работа, посвященная инструментальному исследованию, была у Demirkiran A. Они провели двойное слепое исследование, включавшее 31 потребителя героина, 30 - СКБ и 32 здоровых добровольца. Всем участникам исследования проводилась Speckle-tracking эхокардиография (ЭХОКГ). Проведя данное исследование, специалисты пришли к выводу, что у потребителей СКБ вероятнее развитие дисфункции левого желудочка, чем у пациентов, злоупотребляющих опиоидами [49].

В медицинской литературе мало встречается информации о СКБ из адамантильной группы. Так, например McIlroy G. с другими соавторами в своей работе информировали о 39-летнем мужчине с острым инфарктом миокарда, осложнившимся остановкой сердца после употребления СКБ из группы adamantyl. Кровоток в коронарной артерии был восстановлен после стентирования [50]. Проводя поиск литературы, нам встретились интересные случаи не ишемической кардиомиопатии и с клиническими симптомами сердечной недостаточности после употребления СКБ. Mohammed D. описал историю болезни пациента 15 лет с продолжительным ангинозным приступом, сопровождающийся синкопальным эпизодом и различными галлюцинациями. Данные жалобы появились после употребления СКБ. Объективно со стороны ССС наблюдались тахикардия, гипертония. На ЭКГ: инверсия зубца Т и подъем сегмента ST. Коронарные сосуды при обследовании были интактными. Выставлен диагноз стрессовой кардиомиопатии Такоцубо. [51] Еще один случай сердечной недостаточности описали Fawaz SAl. и другие. 19-летняя женщина после употребления СКБ UR-144 поступила в отделение неотложной помощи с приступом эпилепсии. Через 4 дня госпитализации возникло явление бивентрикулярной недостаточности со сниженной фракцией выброса [52].

В литературных источниках встречается информация о клинических проявлениях со стороны ССС в интоксикационный период. Мало изученным вопросом остается кардиальное проявление в абстинентный период. Насса N и другие авторы описали два клинических случая острого абстинентного синдрома после продолжительного употребления СКБ. Тревога и тахикардия бы-

ли основными симптомами отмены [53].

В связи со стремительным ростом употребления СКБ работ, посвященных описанию клинических проявлений в абстинентный и постабстинентный периоды станет больше.

Синтетические катиноны. СК («соли для ванн») в последнее десятилетие приобрели огромную популярность среди наркопотребителей в странах Европы, Центральной Азии, Соединенных штатах Америки. [54,55] Хотя синтез данных веществ был известен еще в начале XX столетия. Но свое название они получили 40 лет назад. [56] Эти соединения производятся из алколоида листьев вечнозеленого растения *Catha edulis*, происхождение которого связывают с Эфиопией и Йеменом. Некоторые синтетические катиноны были изучены в качестве антидепрессанта, но так и не применялись с терапевтической целью. [3]

В 2009 году в Великобритании были проанализированы 188 обращений пациентов, 157 из которых были связаны с употреблением СК Мефедрон. В последующие годы обращения за помощью после употребления мефедрона значительно увеличилось. [57] Спустя несколько лет появились данные о летальных исходах в результате употребления α -PVP. [58] СК схожи с амфетаминами. Путем ингибирования дофамина, серотонина воздействуют на центральную нервную систему. Но отличаются взаимодействием с транспортерами моноаминов. [3]

Влияние СК на ССС. При поиске информации в литературных источниках было обнаружено, что при употреблении СК, также как и СКБ, ведущими кардиальными симптомами в острый интоксикационный период являются тахикардия и артериальная гипертония. L, Franzén и другие в своей работе привели результаты проекта STRIDA. В течение 2-х лет была собрана информация о 43 пациентах, употреблявших СК α -PVP. Средний возраст пациентов был 34 года. В 73% случаев было ранее известно о наркозависимости исследуемых. Преобладали люди мужского пола. Тахикардия – один из основных клинических симптомов острой интоксикации составляла 54%, а артериальная гипертония - 37% [59]. Beck O. и соавторы в ходе 4-х летнего периода исследовали в том же STRIDA проекте 42 пациента с подтвержденным в крови наркотическим веществом α -PVP. Средний возраст 32 года, 79% мужчин. В 33% случаях α -PVP был единственным наркотическим веществом в крови. В 67% в крови были обнаружены опиоиды, бензодиазепины и этанол. Одним из основных симптомов также была тахикардия (80%) и артериальная гипертония (33%). [60] Forrester MB. описал в своей работе клинические симптомы 362 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в результате употребления СК. Тахикардия встречалась в 45,9%, гипертония – в 21% [61]. Utebachi R. и другие исследователи изучили 8 случаев пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи с марта 2012 г. по ноябрь 2014 г. У всех было подтверждено наличие в крови СК α -PVP. Средний возраст был 27 лет, 75% мужчины.

Способ введения ингаляционный и ректальный. Время между употреблением и обращением в отделение неотложной помощи в среднем составило 8,5 часов, дозировка была от 1,0 до 52,5 нг/мл. Основными симптомами были: гипертермия (3/8), тахикардия (5/8), артериальная гипертензия (3/8), коагулопатия (4/6), повышение креатининфосфокиназы крови >190 ЕД/л (6/8). Летальных исходов не было. [62] Также Sivagnanam K. и другие авторы описали клинический случай 27-летнего мужчины, доставленного в отделение неотложной терапии. Пациент обратился за помощью после внутривенного введения и вдыхания мефедрона (СК). У пациента при поступлении отмечалась тахикардия, незначительная гипотензия. На ЭКГ: синусовая тахикардия. На ЭХО КГ: дилатация полостей, сниженная фракция выброса 15-20%, диффузная гипокинезия. Систолическое АД через 2 дня после госпитализации стало снижаться до 60 мм рт.ст. Во время катетеризации сердца данных за ишемическую болезнь сердца не было. Состояние пациента улучшилось, был выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией об отказе употребления наркотических средств. На контрольной ЭХО КГ фракция выброса стала в пределах 52% со значительным улучшением в зоне гипокинеза [63].

Немало источников посвящено изложению случаев смерти среди потребителей СК. Kesha K. и другие авторы описали летальный исход, произошедший с мужчиной, вызвавший машину скорой помощи после употребления «соли для ванн». У него развилась желудочковая тахикардия и гипертермия, затем пациент скончался. В крови обнаружено 1,0 мг/л MDPV (methylenedioxyurоvalerone) [64]. Murray Bl. и другие описали клинический случай с летальным исходом у 40-летнего мужчины, у которого после употребления «соли для ванн» MDPV появилось агрессивное, неадекватное поведение. При объективном обследовании на догоспитальном этапе отмечались тахикардия, незначительное тахипноэ. На ЭКГ: синусовая тахикардия с высокими зубцами Т и удлинненным интервалом QT. В больнице у пациента развилась брадикардия с последующей остановкой сердца. Были проведены реанимационные мероприятия, эффективность которых была достигнута через 30 минут. В анализах крови были гиперкалиемия, высокое содержание печеночных трансаминаз, креатининкиназы, ацидоз, коагулопатия. На ЭКГ в динамике отмечены изменения, связанные с гиперкалиемией. Развилась острая почечная недостаточность, рабдомиолиз. Пациент впал в кому. Через 42 часа после обращения была констатирована клиническая смерть [65]. Wуman JF. описал летальный случай 39-летнего мужчины, употреблявшего MDPV. Смерть возникла в результате токсического воздействия СК, осложнившееся сердечной аритмией [66]. Carbone PN. со своими соавторами дали характеристику случая внезапной сердечной смерти у 19-летнего молодого человека на фоне употребления СК метиллона (3,4-метилendioкси-N-метилкатинонметилон) [67]. Loi B. и другие авторы проанализировали 30 смертей

среди подростков от 16 до 24 лет после употребления мефедрона, произошедшие в Великобритании с 2009 по 2013 годы. 73% были лица мужского пола. В 87% случаев мефедрон употреблялся в сочетании с другими веществами. Авторы сделали выводы, что употребление мефедрона с другими веществами может быть причиной летального исхода [68]. Kudo K. и другие авторы в своей работе описали летальный случай, произошедший с женщиной 30 лет. Вскрытие показало застой в легких и отек. В результате исследования с помощью масс-спектрометрии обнаружены СК 4-метокси PV8 (4-метокси PHPP), PV9 (α -POP) и 4-метокси PV9 (4-метокси α -POP), а также дифенидин. Смерть наступила в результате отравления тремя видами СК, дифенидином, бензотиазепинами и алкоголем. [69] Majchrzak M. и другие изложили случай смерти 29-летней женщины, страдавшей алкоголизмом, неоднократно проходившей лечение, ранее отмечались попытки суицида. Со слов молодого человека женщина пришла домой в алкогольном опьянении, употребила две чайные ложки порошка неизвестного происхождения. Через некоторое время она упала, потеряв сознание. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными, наступила смерть. На вскрытии констатированы отек мозга и легких. В крови обнаружен синтетический катинон α -propylaminopentiofenone. [70] Zaami S. с коллегами провели анализ 20 работ с летальными случаями в результате употребления СК, подтвержденных в биологических средах. Все случаи сопровождались гипертермией, гипертонией, остановкой сердца, серотониновым синдромом. [71] Thirakul P. и другие исследователи описали летальный случай, произошедший с абсолютно здоровым 29-летним молодым человеком. После употребления СК N-Ethylpentylone. Была констатирована остановка смерти, после реанимационных мероприятий удалось восстановить сердечную деятельность. В отделении неотложной помощи наблюдалось тахикардия, тахипноэ, гипотония. Изменения сегмента ST в нижних отведениях, удлинение интервала QT на ЭКГ. В анализах повышение уровня глюкозы, креатининкиназы, тропонинов. В результате прогрессирования почечной недостаточности и глубокой дисфункции других органов смерть наступила через 72 часа после госпитализации. [72] Potocka-Banas B. с другими авторами в своей статье представили случай смерти молодого мужчины. Причиной послужила остановка сердца в результате употребления α -PVP. [60]

Многие авторы в своих работах делают выводы, что сочетание употребления нескольких видов СК и СКБ повышает вероятность развития кардиотоксического поражения. [68,73,74] Ezaki J. и другие авторы изучили результаты судебно-медицинских вскрытий в Токио с 2011-2015 годы. Среди всех изученных заключений основной причиной смерти среди лиц, употреблявших СКБ и СК были острая интоксикация и ишемия миокарда [73]. Fujita Y. и другие авторы провели анализ 6 пациентов с острой интоксикацией СКБ и СК. Пришли к выводу, что

при одновременном употреблении двух психоактивных веществ увеличивается вероятность развития сердечной недостаточности и летального исхода [74].

Обсуждение. Жалобы со стороны ССС занимают одну из лидирующих позиций в интоксикационный и абстинентный периоды. [75] Хотя информации о клинических особенностях при синдроме отмены НПВ очень мало. [53]

Синтетические каннабиноиды – это разнообразная группа химических соединений, изначально синтезированная с целью создания подобия дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТГК) – марихуаны. Уже доказано, что основным отличием СКБ от Δ^9 -ТГК является их полный стимулирующий эффект на каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2, тогда как Δ^9 -ТГК оказывает частичное влияние. Изначально считалось, что новая копия марихуаны будет безопасным для здоровья аналогом, но со временем стало понятно, что СКБ обладают более высокой токсичностью на все системы организма, в том числе ССС. Со стороны сердца основными побочными проявлениями при употреблении СКБ отмечают тахикардию, реже брадикардию. [76] По результатам нашего обзора литературы тахикардия встречалась в большей степени при употреблении СКБ. [16,18,37,39,45]

Эндоканнабиноидная система активно участвует во многих патофизиологических процессах, в том числе и в ССС. Рецепторы CB1 находятся в центральной и вегетативной нервных системах, отвечают за когнитивные изменения, процессы сна, бодрствования, памяти, мыслительную функцию, а CB2 – за иммунный ответ. В ССС присутствуют и CB1, и CB2 рецепторы. Эффекты СКБ возникают при взаимодействии ТГК с эндоканнабиноидной системой. Сердечно-сосудистые проявления при употреблении СКБ связаны с возбуждением симпатической нервной системы и торможением парасимпатической. Чем и объясняется учащение сердцебиения в первый час после употребления. Это было доказано эффективностью β -адреноблокаторов при тахикардии после употребления СКБ. А факт наличия торможения парасимпатической нервной системы, злоупотребляющих СКБ, был продемонстрирован учащением сердцебиения при назначении М-холиноблокатора. Кроме тахикардии и артериальной гипертензии за счет активации симпатической нервной системы отмечается снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией после курения каннабиноидов, в результате повышения потребности миокарда в кислороде. [77] Анализируя обзор литературы, боли ангинозного характера встречались в случаях только употребления СКБ у лиц молодого возраста. [32,33,50,51] В литературе встречается противоречивая информация о сердечно-сосудистых эффектах при употреблении каннабиноидов. Считается, что сначала наступает фаза, когда резко снижается АД и ЧСС. Затем следует кратковременный период вазоконстрикции с повышением АД и следует следующий этап, характеризующийся брадикардией и гипотонией. [78] По результатам наше-

го исследования брадикардия как симптом со стороны ССС встречался только при употреблении СКБ. [41,45] Вопрос о воздействии каннабиноидов на сосудистый кровоток остается еще не до конца изученным. Предполагается, что эффект зависит от дозы, вида, продолжительности употребления вещества. Вазодилатирующий эффект каннабиноидов срабатывает не для всех сосудистых бассейнов, так как случаи инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических сосудов в следствие употребления каннабиноидов говорят об избирательной вазоконстрикции в коронарных, периферических и церебральных артериях. Кроме того, стало известно, что каннабис является отправной точкой в патогенезе образования активных форм кислорода, способствующие эндотелиальной дисфункции в последующем. [78] В нашем исследовании одной из причин смерти после употребления СКБ был коронарный артериальный тромбоз. [47] В современных данных не редко встречается гипотеза о дозозависимом прокоагулянтном эффекте каннабиноидов. Это стало очевидно после описаний случаев тромбозов коронарных артерий у лиц молодого возраста без наличия атеросклеротического повреждения сосудов. Причем, данный эффект связан как с рецепторами CB1 и CB2, находящихся также на поверхности тромбоцитов, так и через другие пути воздействия на форменные элементы крови, участвующие в процессе свертывания. [78]

В результате поиска литературы основной жалобой на фоне приема СК были: тахикардия и гипертензия. [59,60,62,63,65,72,79] СК обладают амфетамин-эфедрино- и кокаиноподобными свойствами, но в отличие от амфетаминов имеют высокую гидрофильность за счет кетогруппы в химической формуле. СК, являясь непрямыми симпатомиметиками, обладают как сходствами, так и значительными различиями в механизмах действия и эффектах на дофамин и серотонин. Симпатомиметический эффект опосредован за счет действия как на $\alpha 1$ – адренорецепторы, так и на $\beta 1$ – адренорецепторы. Чем и объясняется повышение уровня АД и ЧСС у пациентов. За счет активации симпатoadреналовой системы возникает повышенная потребность миокарда в кислороде, возрастает риск развития острого коронарного синдрома на фоне интакных сосудов, инсульта, а при длительном употреблении – дилатационной кардиомиопатии. [80] Кроме этого, есть высокая вероятность повышенной агрегации тромбоцитов и развития различных тромбозэмболических осложнений. [81]

В результате активации симпатической нервной системы без внешнего токсического воздействия происходит высвобождение норадреналина в синаптическую щель, активируются $\beta 1$ -адренорецепторы (клинически это проявляется тахикардией). Эффект норадреналина кратковременный за счет обратного захвата транспортером норадреналина. В дальнейшем он транспортируется обратно в синаптические волокна или преобразуется в моноаминоксидазу (МАО). Под действием кокаина происходит блокировка транспортера норадре-

налина, в следствие чего норадреналин задерживается в синаптической щели, эффект его становится более долговременным. Это приводит к дисбалансу в системе Na-K-канала. Поэтому у пациентов могут наблюдаться различные аритмии. Начиная от синусовой тахикардии до жизнеугрожающих нарушений ритма и удлинению интервала QT на ЭКГ. [82] Именно такие кардиотоксические эффекты мы и наблюдали в результате поиска литературы с описанием случаев и серии случаев пациентов, употребляющих СК. [64,66,67] Эффект амфетамина характеризуется блокировкой обратной транспортировки норадреналина в синаптические волокна и преобразования в MAO. Кроме этого, транзиттер норадреналина начинает работать в обратном направлении и норадреналин задерживается в синаптической щели, что приводит к увеличению времени его действия. [81] Эфедрин также, как и амфетамин, обладает свойствами ингибирования MAO. Способствует высвобождению норадреналина, дофамина и серотонина. В отличие от других не прямых симпатомиметиков обладает прямым стимулирующим действием на β_1 - и β_2 -адренорецепторы, а некоторые алколоиды обладают небольшим антагонистическим эффектом на α_2 -адренорецепторы. [81] Липофильность и скорость связывания с белком определяет токсические характеристики веществ. Липофильность зависит от наличия или отсутствия гидроксильной группы в структуре химического соединения. Чем больше вещество обладает липофильностью, тем оно более токсичное, в связи с усилением скорости проникновения через гематоэнцефалический барьер. Соответственно, наступление эффекта бывает быстрым и продолжительным. [80,83]

СК вызывают изменения в сердце путем прямого или косвенного воздействия. В результате употребления СК происходит гиперпродукция свободных радикалов, развитие апоптоза, изменения внутриклеточного кальциевого обмена. Эти механизмы приводят к сократительной дисфункции, усугубляющаяся воспалением и последующим замещением фиброзной тканью. В результате такой последовательности патофизиологических процессов возникает ремоделирование миокарда, дилатация полостей с клиническими проявлениями сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. [80] Данное влияние усугубляется явлениями симпатикотонии, механизм которой изложен выше.

Кроме токсического влияния в литературе встречаются сведения об остром инфаркте миокарда на фоне употребления амфетаминов в сочетании с кокаином, алколом и никотином. Также отмечается высокая вероятность развития острого инфаркта миокарда на фоне приема амфетаминов у коморбидных пациентов с сахарным диабетом, ожирением в анамнезе. [80]

При злоупотреблении амфетаминами проявлениями со стороны ССС являются также стенокардитические боли, чувство нехватки воздуха. Это происходит в результате вазоконстрикции, воспаления и, вероятно, снижения активности вазодилатирующего эффекта оксид азота. [80]

В литературе находят связь между развитием атеросклероза и употреблением амфетаминов. Считается, что употребление психоактивных веществ устраняет такие факторы риска ишемической болезни сердца, как ожирение, гиперлипидемия в результате снижения аппетита. Но атеросклероз – это многофакторное заболевание, в развитии которого одну из ключевых ролей играет эндотелиальная дисфункция. Метаамфетамин – предшественник амфетаминов, обладающий наибольшей липофильностью, способствует развитию эндотелиальной активации путем увеличения проницаемости стенки сосудов, усиления провоспалительных реакций в макрофагах, изменения активности митохондрий, гиперпродукции активных форм азота и кислорода, что еще больше усиливает атерогенез. При гистологическом исследовании у животных и людей обнаруживаются гипертрофия волокон кардиомиоцитов, некроз, фиброз, мелкие кровоизлияния и отек. [84]

Причинами летальных исходов при употреблении не прямых симпатомиметиков являются жизнеугрожающие аритмии, острый коронарный синдром, внезапная остановка сердца, расслоение аорты. [81] При поиске литературы в нашем исследовании с описанием случаев или серий случаев причина смерти в следствие употребления СК были также острая сердечная недостаточность и несчастные случаи. [58,64-66,69,70,72]

В связи со стремительным ростом появления новых формул НПВ возникает сложность в идентификации наркотического вещества. Зачастую диагноз выставляется на основании сбора анамнеза пациентов, которые сами порой затрудняются сказать, что употребляли, а многие скрывают эту информацию. Отсутствие тестов на определение НПВ, достаточно трудоемкая и дорогостоящая процедура проведения масс-спектрометрии, объясняют причину нашего исключения публикаций на русском языке. Так как не всегда можно связать клинический симптом с определенным веществом.

Мы в своей исследовательской работе сделали попытку структурирования кардиотоксических проявлений и причин смерти в следствие употребления СКБ и СК. Это поможет практическому здравоохранению (нарколога, токсиколога) вовремя оценить тяжесть состояния и предпринять превентивные методы диагностики и лечения с подключением специалистов кардиологии. Недостатком нашего труда, во-первых, является использование описаний случаев и серий случаев, что со стороны методологии занимает не самый высокий уровень. Во-вторых, включение в анализ только полнотекстовых публикаций значительно сократило количество статей. В-третьих, в виду установления временных рамок в поиске литературы не все статьи вошли в исследование. В-четвертых, нами не оценивалось качество проведения исследования в отдельной статье.

Выводы. Проведя анализ публикаций, посвященных кардиотоксическим эффектам двух наиболее часто встречающихся психоактивных веществ (СКБ и СК), мы пришли к выводу, что в структуре клинических сим-

птомов преобладают тахикардия, гипертензия, а при- новка сердечной деятельности на фоне фатальных на-
чинами летальных исходов является внезапная оста- рушений ритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chung H, Lee J, Kim E. Trends of novel psychoactive substances (NPSs) and their fatal cases. *Forensic Toxicol* 2016;34:1-11.
- 2 Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon - a complex problem to face. *Drug Alcohol Depend* 2015;157:1-17.
- 3 Luethi D, Liechti ME. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1085. doi:10.1007/S00204-020-02693-7
- 4 Peacock A, Bruno R, Gisev N, Degenhardt L, Hall W, Sedefov R, White J, Thomas KV, Farrell M, Griffiths P. New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet* 2019;394:1668-1684.
- 5 Soussan C, Kjellgren A. The users of novel psychoactive substances: online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *Int J Drug Policy* 2016;32:77-84.
- 6 O'Hagan A, McCormack S. To what extent has the United Kingdom law on psychoactive substances been successful? *Forensic Res Criminol* 2019;7:176-183.
- 7 Batisse A, Eiden C, Peyriere H, Djezzar S. Use of new psychoactive substances to mimic prescription drugs: the trend in France. *Neurotoxicology* 2020;79:20-24.
- 8 Tracy DK, Wood DM, Baumeister D. Novel psychoactive substances: types, mechanisms of action, and effects. *BMJ* 2017;356:i6848.
- 9 Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS): focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci* 2016;10:153.
- 10 Majchrzak M, Celiński R, Kowalska T, Sajewicz M. Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative: α -propylaminopentiophenone (N-PP). *Forensic Toxicol* 2018;36:525-533.
- 11 Cherry SV, Rodriguez YF. Synthetic stimulant reaching epidemic proportions: flakka-induced ST-elevation myocardial infarction with intracardiac thrombi. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2017; 31:e13-e14.
- 12 Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ* 2015;24:e162-e163.
- 13 Ozturk HM, Yetkin E, Ozturk S. Synthetic cannabinoids and cardiac arrhythmia risk: review of the literature. *Cardiovasc Toxicol* 2019;19:191-197.
- 14 Yirgin G, Ateş İ, Katipoğlu B, Demir BF, Yılmaz N. Pulmonary embolism due to synthetic cannabinoid use: case report. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:411-413.
- 15 Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death associated with the use of the synthetic cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol*. 2016;40(3):236-9. doi: 10.1093/jat/bkv142. 26755539
- 16 Abouchedd R, Ho JH, Hudson S, Dines A, Archer JRH, Wood DM, Dargan PI. Acute toxicity associated with use of 5F-derivations of synthetic cannabinoid receptor agonists with analytical confirmation. *J Med Toxicol*. 2016;12(4):396-401. doi: 10.1007/s13181-016-0571-7. 27456262
- 17 Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic cannabinoids. *Am J Med Sci*. 2015;350(1):59-62.
- 18 Adamowicz P. Fatal intoxication with synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. *Forensic Sci Int*. 2016;261:e5-e10. doi:10.1016/j.forsciint.2016.02.024. 26934903
- 19 Micolini L, Protti M. Biosampling strategies for emerging drugs of abuse: towards the future of toxicological and forensic analysis. *J Pharm Biomed Analysis*. 2016;130:202-219. doi: 10.1016/j.jpba.2016.06.046. 27424495
- 20 Riederer AM, Campleman SL, Carlson RG, Boyer EW, Manini AF, Wax PM, Brent JA. Acute poisonings from synthetic cannabinoids: 50 U.S. Toxicology Investigators Consortium Registry Sites, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(27):692-695. doi:10.15585/mmwr.mm6527a2
- 21 Law R, Schier J, Martin C, Chang A, Wolk A. Notes from the field: increase in reported adverse health effects related to synthetic cannabinoid use-United States, January-May. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(22):618-619.
- 22 Alipour A, Patel PB, Shabbir Z, Gabrielson S. Review of the many faces of synthetic cannabinoid toxicities. *Ment Heal Clin*. 2019;9(2):93. doi:10.9740/MHC.2019.03.093
- 23 Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv*. 2011;11:36-51. doi: 10.1124/mi.11.1.6.
- 24 Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39(2):234-243. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.04.017.
- 25 Lefever TW, Marusich JA, Thomas BF, Barrus DG, Peiper NC, Kevin RC, Wiley JL. Vaping synthetic cannabinoids: a novel preclinical model of e-cigarette use in mice. *Subst Abuse*. 2017;11:1-8.
- 26 Banister SD, Connor M. The chemistry and pharmacology of synthetic cannabinoid receptor agonists as new psychoactive substances: origins. In: *New psychoactive substances*. *Handb Exp Pharmacol*. 2018; 252:165-190.
- 27 Banister SD, Moir M, Stuart J, Kevin RC, Wood KE, Longworth M, Wilkinson SM, Beinat C, Buchanan AS, Glass M, Connor M, McGregor IS, Kassiou M. Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADBPINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:1546-1559.
- 28 Banister SD, Stuart J, Kevin RC, Edington A, Longworth M, Wilkinson SM, Beinat C, Buchanan AS, Hibbs DE, Glass M, Connor M, McGregor IS, Kassiou M. Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:1445-1458.
- 29 Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci*. 1991;11:563-583. doi: 10.1523/JNEUROSCI.11-02-00563.1991.
- 30 Haspula D, Clark MA. Cannabinoid Receptors: An Update on Cell Signaling, Pathophysiological Roles and Therapeutic Opportunities in Neurological, Cardiovascular, and Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1-65. doi:10.3390/IJMS21207693
- 31 Khan S, Hanif A, Wilson MF. Case Report: Ischaemic cardiomyopathy and embolic stroke in a young adult with suspected synthetic cannabinoid use. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1136/BCR-2018-224755
- 32 Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011;128:1-6.
- 33 Mckeever RG, Vearrier D, Jacobs D, LaSala G, Okaneku J, Greenberg MI. K2-not the spice of life, synthetic cannabinoids and ST elevation myocardial infarction: a case report. *J Med Toxicol*. 2015;11:129-131.
- 34 Ibrahim S, Al-Saffar F, Wannenburg T. A unique case of cardiac arrest following K2 abuse. *Case Rep Cardiol*. 2014;2014:1-4.
- 35 Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol*. 2016;54(1):1-13. doi: 10.3109/15563650.2015.1110590. 26567470
- 36 Kourouni I, Mourad B, Khoulil H, Shapiro JM, Mathew JP. Critical Illness Secondary to Synthetic Cannabinoid Ingestion. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.8516
- 37 Heath TS, Burroughs Z, Thompson AJ, Tecklenburg FW. Acute intoxication caused by asynthetic cannabinoid in two adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17:177-181.
- 38 Lam RPK, Tang MHY, Leung SC, Chong YK, Tsui MSH, Mak TWL. Supraventricular tachycardia and acute confusion following ingestion of e-cigarette fluid containing AB-FUBINACA and ADB-FUBINACA: a case report with quantitative analysis of serum FUBINACA concentrations. *Clin Toxicol*. 2017;55(7):662-7. doi: 10.1080/15563650.2017.1307385. 28393558

- 39 Derungs A, Schwaninger AE, Mansella G, Bingisser R, Kraemer T, Liechti ME. Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM-2201. *Forensic Toxicol.* 2013;31:164-171.
- 40 Martínez L, La Maida N, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Poyatos L, Pellegrini M, Pichini S, Ventura M, Galindo L, Busardó FP, Farré M. Acute Pharmacological Effects and Oral Fluid Concentrations of the Synthetic Cannabinoids JWH-122 and JWH-210 in Humans After Self-Administration: An Observational Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:705643 doi:10.3389/FPHAR.2021.705643
- 41 Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol.* 2016;54(1):1-13. doi: 10.3109/15563650.2015.1110590. 26567470
- 42 Kasper AM, Ridpath AD, Arnold JK, Chatham-Stephens K, Morrison M, Olayinka O, Parker C, Galli R, Cox R, Precely N, Anderson Jannifer, Kyle PB, Gerona R, Martin C, Schier J, Wolkin A, Dobbs T. Severe illness associated with reported use of synthetic cannabinoids - Mississippi, April 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015;64:1121-1122
- 43 Law R, Schier J, Martin C, Chang A, Wolkin A. Notes from the field: increase in reported adverse health effects related to synthetic cannabinoid use - United States, January-May 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015;64:618-619
- 44 Monte AA, Calello DP, Gerona RR, Hamad E, Campleman SL, Brent J, Wax P, Carlson RG. Characteristics and Treatment of Patients with Clinical Illness Due to Synthetic Cannabinoid Inhalation Reported by Medical Toxicologists: A ToxIC Database Study. *J Med Toxicol.* 2017;13(2):146-152. doi:10.1007/S13181-017-0605-9
- 45 Cooper ZD. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(5):52. doi:10.1007/S11920-016-0694-1
- 46 Besli GE, Ikiz MA, Yildirim S, Saltik S. Synthetic cannabinoid abuse in adolescents: a case series. *J Emerg Med.* 2015;49:644-650
- 47 Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death associated with the use of the synthetic cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol.* 2016;40(3):236-9. doi: 10.1093/jat/bkv142. 26755539
- 48 Ozturk HM, Erdogan M, Alsancak Y, Yarlioglu M, Duran M, Boztas MH, Murat SN, Ozturk S. Electrocardiographic alterations in patients consuming synthetic cannabinoids. *J Psychopharmacol.* 2018;32(3):296-301. doi:10.1177/0269881117736918
- 49 Demirkiran A, Albayrak N, Albayrak Y, Zorkun CS. Speckle-tracking strain assessment of left ventricular dysfunction in synthetic cannabinoid and heroin users. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(6):388. doi:10.14744/ANATOLJCARDIOL.2018.76429
- 50 McIlroy G, Ford L, Khan JM. Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:2. doi: 10.1186/s40360-016-0045-1. 26772803
- 51 Mohammed D. Occurrence of Takotsubo Cardiomyopathy after Synthetic Cannabinoid Consumption. *Addict Heal.* 2019;11(3):202. doi:10.22122/AHJ.V11I3.239
- 52 Fawaz S AI, Deeb M AI, Huffman JL, Kholaf NA AI, Garlich F, Chuang R. A Case of Status Epilepticus and Transient Stress Cardiomyopathy Associated with Smoking the Synthetic Psychoactive Cannabinoid, UR-144. *Am J Case Rep.* 2019;20:1902. doi:10.12659/AJCR.918918
- 53 Nacca N, Vatti D, Sullivan R, Sud P, Su M, Marraffa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med.* 2013;7:296-8. doi: 10.1097/ADM.0b013e31828e1881
- 54 Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: A review of synthetic cathinones. *J. Med. Toxicol.* 2012;8:33-42. doi: 10.1007/s13181-011-0193-z.
- 55 Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin. Toxicol.* 2011;49:910-941. doi: 10.3109/15563650.2011.635149.
- 56 Glennon RA. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropylvalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv. Pharmacol.* 2014;69:581-620.
- 57 James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, Thomas SHL. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg. Med. J.* 2011;28:686-689. doi: 10.1136/emj.2010.096636.
- 58 Potocka-Banas B, Janus T, Majdanik S, Banas T, Dembinska T, Borowiak K. Fatal intoxication with α -PVP, a synthetic cathinone derivative. *J Forensic Sci.* 2017;62(2):553-556. doi: 10.1111/1556-4029.13326.
- 59 Franzén L, Bäckberg M, Beck O, Helander A. Acute Intoxications Involving α -Pyrrolidinobutophenone (α -PBP): Results from the Swedish STRIDA Project. *J Med Toxicol.* 2018;14(4):265-271. doi:10.1007/S13181-018-0668-2
- 60 Beck O, Franzén L, Bäckberg M, Signell P, Helander A. Toxicity evaluation of α -pyrrolidinoverphenone (α -PVP): results from intoxication cases within the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(7):568-575. doi: 10.1080/15563650.2016.1190979.
- 61 Forrester MB. Synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2012;38(6):609-15. doi:10.3109/00952990.2012.677890
- 62 Umehachi R, Aoki H, Sugita M, Taira T, Wakai S, Saito T, Inokuchi S. Clinical characteristics of α -pyrrolidinoverphenone (α -PVP) poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(7):563-567. doi: 10.3109/15563650.2016.1166508.
- 63 Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P, Sutherland ME, Ramu VK. "Bath salts" induced severe reversible cardiomyopathy. *Am J Case Rep.* 2013;14:288-91. doi:10.12659/AJCR.889381
- 64 Keshka K, Boggs CI, Ripple MG, Allan Ch, Levine B, Jufer-Phipps R, Doyon S, Chi P, Fowler DR. Methylenedioxypropylvalerone ("bath salts"), related death: case report and review of the literature. *J Forensic Sci.* 2013;58:1654-1659
- 65 Murray BI, MurPhy CM, Beuhler MC. Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol* 2012;8:69-75.
- 66 Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D, Armstrong EJ, Snell KD, Boggs PD, Taylor SM, Norris RN, Miller FP. Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by "bath salts". *J Anal Toxicol.* 2013;37:182-185
- 67 Carbone PN, Carbone DL, Carstairs SD, Luzi SA. Sudden cardiac death associated with methylone use. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34:26-28
- 68 Loi B, Corkery JM, Claridge H, Goodair C, Chiappini S, Gimeno Clemente C, Schifano Fabrizio. Deaths of individuals aged 16-24 years in the UK after using mephedrone. *Hum. Psychopharmacol.* 2015;30:225-232. doi: 10.1002/hup.2423
- 69 Kudo K, Usumoto Y, Kikura-Hanajiri R, Sameshima N, Tsuji A, Ikeda N. A fatal case of poisoning related to new cathinone designer drugs, 4-methoxy PV8, PV9, and 4-methoxy PV9, and a dissociative agent, diphenidine. *Leg Med (Tokyo).* 2015;17(5):421-426. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.06.005.
- 70 Majchrzak M, Celinski R, Kowalska T, Sajewicz M. Fatal case of poisoning with a new cathinone derivative: α -propylaminopentiphenone (NPP). *Forensic Toxicol.* 2018;36(2):525-533. doi: 10.1007/s11419-018-0417-x.
- 71 Zaami S, Giorgetti R, Pichini S, Pantano F, Marinelli E, Busardó FP. Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(1):268-274. doi: 10.26355/eurrev_201801_14129.
- 72 Thirakul P, Hair LS, Bergen KL, Pearson JM. Clinical presentation, autopsy results and toxicology findings in an acute N-ethylpentylone fatality. *J Anal Toxicol.* 2017;41(4):342-346. doi: 10.1093/jat/bkx004.
- 73 Ezaki J, Ro A, Hasegawa M, Kibayashi K. Fatal over-dose from synthetic cannabinoids and cathinones in Japan: demographics and autopsy findings. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016;42:520-529
- 74 Fujita Y, Koeda A, Fujino Y, Onodera M, Kikuchi S, Niitsu H, Iwasaki Y, Usui K, Inoue Y. Clinical and toxicological findings of acute intoxication with synthetic cannabinoids and cathinones. *Acute Med Surg.* 2015;3:230-236
- 75 Priluckaya MV, Molchanov SN. Ostrye efekty novyh psihoaktivnyh veshchestv v klinicheskoy praktike. *Obzor literatury. Nauka i zdravoohraneni.* 2018;1:131-152.
- 76 Giorgetti A, Busardó FP, Tittarelli R, Auwärter V, Giorgetti R. Post-Mortem Toxicology: A Systematic Review of Death Cases Involving Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists. *Front Psychiatry.* 2020;11:1-22. doi:10.3389/FPSYT.2020.00464
- 77 Singh A, Saluja S, Kumar A, Agrawal S, Thind M, Nanda S, Shirani J. Cardiovascular Complications of Marijuana and Related Substances: A Review. *Cardiol Ther.* 2018;7(1):45. doi:10.1007/S40119-017-0102-X

- 78 Martín Giménez VM, Noriega SE, Kassuha DE, Fuentes LB, Manucha W. Anandamide and endocannabinoid system: an attractive therapeutic approach for cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12(7):177. doi:10.1177/1753944718773690
- 79 Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylamphetamine. *Ann Emerg Med.* 2012;60(1):103-105. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.01.005.
- 80 Reddy PKV, Ng Tien MH, Oh EE, Moady G, Elkayam U. Clinical Characteristics and Management of Methamphetamine Associated Cardiomyopathy: State of the Art Review. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2020;9(11):16704. doi:10.1161/JAHA.120.016704
- 81 Mladěnka P, Aplová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, Mladěnka A, Karličková J, Jahodář L, Vopršalová M, Varner Kurt J, Štěrba M. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Medicinal research reviews.* 2018;38(4):1332-1403. doi:10.1002/med.21476
- 82 Bazmi E, Mousavi F, Giahchin L, Mokhtari T, Behnoush B. Cardiovascular complications of acute amphetamine abuse: cross sectional study. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17:e31-e37.
- 83 Mack F, Bonisch H. Dissociation constants and lipophilicity of catecholamines and related compounds. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1979;310:1-9.
- 84 Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Bhuiyan MdS, Dominic P, Kolluru GK, Arnold CL, Traylor JG, Orr AW. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease: in search of answers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(9):1739. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312461

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Шукимбаева Айнур Маратовна, магистр медицинских наук, ассистент кафедры персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», ainur.shukimbayeva@nao-mus.kz, г. Павлодар, РК, +7(701)9376085 ORCID: 0000-0002-4240-3663

Прилуцкая Мария Валерьевна, PhD, и.о. ассоциированного профессора кафедры персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, РК. ORCID: 0000-0002-9099-316X

Сенцов Валентин Геннадьевич, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург, РФ.

Мансурова Джамиля Анваровна, PhD, заведующая кафедрой кардиологии и интервенционной аритмологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, РК. ORCID: 0000-0003-2439-2056

Кененбаева Бахытжан Еркеновна, к.м.н., заведующая кафедрой персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, РК.

Ответственная за переписку **Шукимбаева А.М.** 87019376085, ainur.shukimbayeva@nao-mus.kz

Получена: 13 сентября / Принята: 30 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616.61:616.2.31:616-089
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.85.68.003

Б.Е. СҮЙЕУБЕКОВ^{2,3}, А.Д. СЕПБАЕВА^{1,3}, А.К. ЕШМАНОВА¹

¹КазНМУ имени С.Д.Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

²Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», г. Алматы, Казахстан

³ГКП на ПХВ «ЦПДКХ», г. Алматы, Казахстан

КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИИ

Резюме: Тактика управления новорожденными с патологическим течением послеродовой адаптации на фоне врожденных пороков сердца и сосудов требует системного подхода. Его основной целью является защита жизненно важных функций организма, профилактика тяжелых нозологических форм и заболеваний. Необходимость совершенствования подходов к уходу за больными в отделениях неонатальной реанимации с учетом особенностей функции почек является важным научным направлением современной медицины.

В статье анализируются промежуточные результаты исследования, проведенного с этой целью. Ретроспективно проанализирована медицинская карта 54 детей. На проспективное исследование было отобрано 56 детей. Пациентам основной исследовательской группы проводилось лечение по усовершенствованному алгоритму консервативного лечения и по схеме досрочного начала перитонеального диализа с учетом особенностей порока сердца, течения операции. Полученные результаты были сопоставлены с результатами пациентов из группы сравнения, проведенных по стандартному протоколу лечения. В результате исследования доказана эффективность адаптированной для кардиохирургических больных модели лечения острого поражения почек.

Ключевые слова: новорожденные, интенсивная терапия, кардиохирургически-ассоциированное острое почечное повреждение, почечная дисфункция, протекция функции почек, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, комплексная терапия.

Б.Е.Сүйеубеков^{2,3}, А.Д.Сепбаева^{1,3}, А.К.Ешманова¹

¹ С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ., Қазақстан

² «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі» Қазақстан Медициналық Университеті, Алматы қ., Қазақстан

³ ШЖҚ МКК «Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы», Алматы қ., Қазақстан

B.E. Suiyubekov^{2,3}, A.D. Sepbayeva^{1,3}, A.K. Yeshmanova¹

¹ Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

² Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health", Almaty, Kazakhstan

³ MC «Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery Center», Almaty, Kazakhstan

НӨРЕСТЕЛЕРДЕГІ КАРДИОХИРУРГИЯЛЫҚ ОТАДАН КЕЙІНГІ ЖЕДЕЛ БҮЙРЕК ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ КЕШЕНДІ ҚАРҚЫНДЫ ЕМІ

Түйін: Туа біткен жүрек және қан тамырлары ақаулары фонында босанғаннан кейінгі бейімделудің патологиялық ағымы бар жаңа туған нәрестелерді басқару тактикасы жүйелі көзқарасты талап етеді. Оның негізгі мақсаты ағзаның өмірлік маңызды функцияларын қорғау, ауыр нозологиялық формалардың және аурудың алдын алу болып табылады. Бүйрек қызметінің ерекшеліктерін ескере отырып, неонаталдық реанимация бөлімшелеріндегі науқастарды күту тәсілдерін жетілдіру қажеттілігі қазіргі заманғы медицинаның маңызды ғылыми бағыты болып табылады. Мақалада осы мақсатта жүргізілген зерттеудің аралық нәтиже-

COMPLEX INTENSIVE THERAPY OF ACUTE RENAL DAMAGE IN NEONATES AFTER CARDIAC SURGERY

Resume: Management tactics of newborns with a pathological course of postpartum adaptation against the background of congenital heart and vascular defects requires a systematic approach. Its main purpose is to protect the vital functions of the body, prevention of severe nosological forms and diseases. The need to improve approaches to patient care in neonatal intensive care units, taking into account the peculiarities of kidney function, is an important scientific direction of modern medicine.

The article analyzes the interim results of a study conducted for this purpose. The medical records of 54 children were retrospectively analyzed. 56 children were selected for a prospective study.

лері талданады. Ретроспективті 54 баланың медициналық картасы талданды. Проспективті жүргізілген зерттеуге 56 бала таңдап алынды. Негізгі зерттеу тобындағы науқастарға жетілдірілген консервативті ем алгоритмі бойынша емдеу жүргізілді және жүрек ақауы ерекшеліктерін, ота ағымын ескере отырып перитонеальді диализді мерзімінен бұрын бастау схемасымен жүргізілді. Алынған нәтижелер стандартты емдеу хаттамасы бойынша жүргізілген салыстру тобындағы науқастардың нәтижелерімен салыстырылды. Зерттеу нәтижесінде жедел бүйрек зақымдануының кардиохирургиялық науқастарға бейімделген емдеу үлгісінің тиімділігі дәлелденді.

Түйінді сөздер: жаңа туған нәрестелер, қарқынды терапия, кардиохирургиямен байланысты жедел бүйрек зақымдануы, бүйрек дисфункциясы, бүйрек қызметін қорғау, бүйрек алмастыру терапиясы, перитонеальді диализ, кешенді терапия.

Введение. Кардиохирургически-ассоциированное острое почечное повреждение (КХА-ОПП) до сих пор остается актуальной проблемой процесса выхаживания новорожденных в послеоперационном периоде, так как сопровождается высокой летальностью, особенно в группе новорожденных пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), нередко приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП) и неблагоприятным отдаленным результатам [1]. По данным многонационального исследования AKI-EPI, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОПП у новорожденных развивается в 57,3% случаев, с летальностью — 26,9%, с формированием ХБП — 47,7% [2]. Также, отдаленные результаты исследования, проведенное для изучения течения КХА-ОПП у детей, остаются крайне неблагоприятными. Данное исследование показало, что летальность после выписки из стационара в течение первого года жизни у новорожденных без ОПП, с ОПП с уровнем почечного повреждения R, I и F составила 10,7%, 20,5%, 23,8% и 23,2%, соответственно [3]. Частота возникновения КХА-ОПП высока при врожденных обструктивных пороках и при врожденных пороках сердца (ВПС), сопровождающихся с высокой легочной гипертензией [4].

Многофакторность развития кардиохирургически-ассоциированного острого почечного повреждения (КХА-ОПП), отсутствие экспресс методов диагностики и адаптированного алгоритма интенсивной терапии для КХА-ОПП подчеркивает актуальность данной патологии именно в детской кардиохирургии. Существующие клинические протоколы по диагностике и лечению ОПП у детей не охватывают особенности кардиохирургических пациентов в полном объеме. Клиническое течение КХА-ОПП по сравнению с ОПП другого генеза отличается интенсивным прогрессированием функциональной недостаточности [4], что приводит к запуску «порочного круга», итогом чего является выраженная бивентрикулярная сердечная недостаточность.

The patients of the main research group were treated according to an improved algorithm of conservative treatment and according to the scheme of early initiation of peritoneal dialysis, taking into account the characteristics of heart disease, the course of the operation. The results obtained were compared with the results of patients from the comparison group conducted according to the standard treatment protocol. As a result of the study, the effectiveness of the model of treatment of acute kidney injury adapted for cardiac surgery patients was proved.

Keywords: neonates, intensive care, cardiac surgery-associated acute kidney injury, renal dysfunction, renal function protection, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, complex therapy.

На сегодняшний день степень тяжести ОПП у детей оценивается по шкале pRIFLE, KDIGO, AKIN [1]. Согласно по вышеперечисленным шкалам, показания к почечно-заместительной терапии определяются по снижению темпа диуреза $<0,3$ мл/кг/час в течение 24 часов или при анурии более 12 часов, так же при росте уровня креатинина в плазме более чем в 3 раза от исходного значения [5]. Учитывая быстрое прогрессирование КХА-ОПП, предложенные временные интервалы для начала почечно-заместительной терапии (по pRIFLE, KDIGO, AKIN), как практика показывает, является достаточным для запуска вышеизложенного «порочного круга». Поэтому главным недостатком действующего алгоритма проведения перитонеального диализа – это начало почечно-заместительной терапии после полной утраты функции почек, когда запускаются необратимые изменения в тканях почек.

В зарубежной литературе встречаются исследования, где описана интраоперационная установка перитонеального катетера с целью декомпрессии при асците, обусловленный потерей выделительной функции почек, выраженной сердечной недостаточностью [6]. А также, с целью уменьшения травматизации, повторной анестезиологической помощи.

На основе предварительно проведенного литературного обзора нами был разработан модифицированный алгоритм проведения почечно-заместительной терапии.

Цель исследования. Оценить эффективность модифицированного алгоритма интенсивной терапии кардиохирургически-ассоциированного острого почечного повреждения у новорожденных после кардиохирургических операции.

Материалы и методы.

Дизайн клинического исследование – ретроспективно-проспективное, нерандомизированное исследование. Сформированы сравнительная (n=54) и основная (n=56) группы. В группе сравнения проанализированы ретроспективные данные (54 медицинские карты стационар-

ного больного 2015-2021гг.), где было проведено лечение по стандартному алгоритму. В основной группе проведена терапия по модифицированному алгоритму. Критериями включения являются дети в возрасте до 28 дней жизни, весом менее 3000(±500) грамм, с врожденными обструктивными пороками аорты, такие как критическая коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты, критический стеноз клапана аорты, перерыв дуги аорты, макрогематурия интраоперационная, длительность искусственного кровообращения более 90мин, длительность пережатия аорты более 40мин. В динамике мониторировались клинико-лабораторные показатели, длительность нахождения на аппарате искусственной вентиляции легких, в ОАРИТ. Полученные результаты были обработаны с помощью статистической программы IBM SPSS v27. По модифицированному алгоритму всем детям основной группы, после окончания основного этапа хирургической коррекции врожденного порока сердца интраоперационно было установлено перитонеальный катетер (комплект катетера Tenckhoff) и начаты сеансы перитонеального диализа. Используются специальные 1,36%, 2,27% растворы диализата – Физионил-40, осмолярность которой составляет 344мОМ/л, 395 мОсм/л соответственно [4]. 3,86% раствор Физионила-40 не зарегистрирован на территории Казахстана. Суть перитонеального диализа заключается в градиенте осмотического давления между осмолярностью плазмы и специального раствора-диализата. Еще одна особенность кардиохирургических пациентов - низкое гидростатическое давление за счет сердечной недостаточности, высокая осмолярность плазмы после искусственного кровообращения, что требует использование более концентрированного 3,86% раствора Физионил-40. Согласно протоколу Международной ассоциации перитонеального диализа разрешается модификация химического состава раствора в зависимости от осмолярности диализата и плазмы пациента, метаболического статуса (рН крови, уровня лактата) [7]. При гиперосмолярности плазмы пациента в диализат добавляется 40% раствор глюкозы до 80,0мл на 2000,0мл специального раствора. При лактат-ацидозе добавляется 4% раствор бикарбоната натрия, так же с целью профилактики бактериально-гнойных осложнений – антибиотик (500 мг/л раствора). Готовый раствор в объеме 10-15мл/кг вводится в брюшную полость с помощью перфузора в течение 7мин, после экспозиции раствора в течение 40 мин, эвакуируется из брюшной полости самотеком в течение 40мин. В комплексе интенсивной терапии используются иммуностимулирующий препарат – Биовен-Моно 10% из расчета 0,7г/кг/сутки методом титрования. Инфузия препарата в раннем послеоперационном периоде обосновывается иммунодефицитным состоянием, характерным для детей с врожденными пороками сердца. С учетом того факта, что одним из универсальных патофизиологических механизмов гипоксического повреждения организма, в том числе ренальной дисфункции, является нарушение клеточной энергетики, в комплексе лечения

новорожденных с синдромами дизадаптации в раннем неонатальном периоде, целесообразным считается использование препаратов, имеющих синергизм в отношении митохондриальных функций клеток [8]. С этой целью в состав комплексной терапии добавлены переносчики электронов и активаторов дыхательной цепи митохондрий - цитофлавин 2мл/ч в течение 5 суток. Выбор данного препарата был обоснован с учетом его составляющих, в частности янтарной кислоты, никотиамида, рибоксина/инозита, рибофлавина мононуклеотида/рибофлавина, а также механизмов действия, направленных на активацию процессов клеточного дыхания и энергообразования.

Анализ литературных данных также показал положительный эффект использования препарата цитофлавин у новорожденных с острым почечным повреждением. Применение цитофлавина в комплексе интенсивной терапии ускоряло темп нормализации уровня сывороточного креатинина, что является одним из важнейшим критерием восстановления фильтрационной функции почек [9]. Для профилактики ОПП новорожденным в ОАРИТ дополнительно был назначен препарат группы метилксантинов, действующим веществом которого является теофиллин, в дозе 3 мг/кг внутривенно медленно после предварительного разведения с 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:10 в первые 60 минут жизни. Ренопротекторный эффект препарата данной группы связан с блокированием аденозиновых рецепторов и предотвращением аденозининдуцированной ренальной вазоконстрикции, наличием подобных свойств к вазопрессину, что приводит к ингибированию фосфодиэстеразы на фоне повышения уровня клеточного циклического аденозинмонофосфата; угнетением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах путем блокирования A1-аденозиновых рецепторов и ингибирования функции котранспорта Na⁺/HCO₃ за счет увеличения внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата [10]. Выбор дозы осуществлен с учетом данных современной научной литературы и результатов исследований эффективности и отсутствия побочных эффектов у новорожденных детей.

Целесообразность использования данного препарата также подтверждалась данными современных научных источников. Опубликованы, результаты исследований эффективности использования препаратов группы метилксантинов в профилактике и лечении ОПП у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии; преждевременно рожденных детей с проявлениями респираторного дистресса; малышей с врожденными и приобретенными пороками сердца; критически больных детей первого года жизни с различной тяжелой соматической патологией [11].

Результаты и обсуждение. Проводя оценку эффективности предлагаемого усовершенствованного комплекса лечения, были исследованы особенности становления ренальных функций и основную патологию у новорожденных с учетом клинических признаков, результа-

тов дополнительного лабораторного и функционального методов исследования.

Оценка клинических показателей почечных функций показала статистически значимый уровень почасового диуреза у детей при использовании усовершенствованного лечебного комплекса по сравнению со стандартной терапией, который в конце первых суток жизни у детей основной группы составлял $2,65 \pm 0,15$ мл/кг/час, у детей группы сравнения - $1,85 \pm 0,07$ мл/кг/ч ($p < 0,05$); вторые сутки жизни - соответственно $2,95 \pm 0,15$ мл/кг/ч и $2,20 \pm 0,06$ мл/кг/ч ($p < 0,05$); третьих суток жизни - соответственно $3,05 \pm 0,15$ мл/кг/ч и $2,70 \pm 0,25$ мл/кг/ч ($p > 0,05$). В последующие сутки жизни уровни почасового диуреза у детей обеих групп статистически значимо не отличались.

На фоне применения разработанного комплекса лечения также отмечены более благоприятные изменения в балансе массы тела больных новорожденных детей. Так, в первые три дня жизни у 74,0 % детей основной группы наблюдался отрицательный баланс массы тела, тогда как у 63,5 % детей группы сравнения — положительный баланс массы тела, что у 36,5 % случаев клинически сопровождалось развитием отеочного синдрома. Изучение уровня классических маркеров ренальной дисфункции показало статистически значимое уменьшение в сыворотке крови креатинина и мочевины, а также увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как в основной группе, так и в группе сравнения. Но на пятые

сутки жизни у детей, которым был назначен предложенный усовершенствованный комплекс лечения, отмечена тенденция к более низкому уровню сывороточного креатинина и мочевины, а также тенденция к большей СКФ по сравнению с детьми, получавшими традиционный комплекс лечения.

Средняя продолжительность пребывания детей основной группы в ОАРИТ составила 19 суток, у детей группы сравнения – 28 суток; продолжительность проведения искусственной вентиляции легких – соответственно 9 и 11 суток. При применении усовершенствованного лечебного комплекса по сравнению с традиционной терапией также отмечена тенденция менее частого назначения препаратов положительного инотропного действия (соответственно в 17,3 и 22,1 % случаев, $p > 0,05$) и мочегонных препаратов (соответственно у 14,7 и 21,1 % случаев, $p > 0,05$).

При использовании препарата цитофлавин, также, отмечено нормализация кислотно-щелочного статуса у всех детей основной группы, что исключает необходимость в инфузии 4% натрия гидрокарбоната.

Заключение. В заключении можно сделать вывод о том, что применение усовершенствованного комплекса лечения позволяет существенно улучшить функций мочевыделительной системы (диуреза, баланса массы тела, уровня креатинина и СКФ), сердечно-сосудистой системы и системы гомеостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Yuan SM. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Neonatol.* 2019 Feb;60(1):3-11. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.007. Epub 2018 Mar 30
- 2 Eric A J Hoste 1, Sean M Bagshaw, Rinaldo Bellomo, Cynthia M Cely, Roos Colma. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11.
- 3 Jennifer R. Charlton, Louis Boohaker, David Askenazi, Patrick D. Brophy, Carl D'Angio, Mamta Fuloria, Jason Gien, Russell Griffin, Sangeeta Hingorani, Susan Ingraham, Ayesa Mian. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Feb 7; 14(2): 184–195.
- 4 С.С. Чернышук, О.А. Адамовская, В.А. Жовнир. Острое повреждение почек у новорожденных после хирургической коррекции патологии дуги аорты. *Современная педиатрия. Украина.* 2019. 4(100): 8 10.15574/SP.2019.100.8
- 5 Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК. Острая почечная недостаточность (Острое почечное повреждение), Протокол №141 от «24» июня 2021 года
- 6 Neumayr, Tara M. MD. Peritoneal Dialysis in Infants After Cardiopulmonary Bypass: Is Sooner Better Than Later? *Pediatric Critical Care Medicine:* February 2019. doi: 10.1097/PCC.000000000000182
- 7 Philip Kam-Tao Li , Kai Ming Chow, Yeoungjee Cho , Stanley Fan , Ana E Figueiredo , Tess Harris , Talermsak Kanjanabuch. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022 Mar;42(2):110-153. doi: 10.1177/08968608221080586.
- 8 Иванов Д.О. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология. //Нефрология. - 2019. - Vol. 23, № 5.
- 9 Чугунова О.Л., Коваленко Л.А., Ларин М.А., Ярошевская О.И. Роль комплексных метаболических антигипоксантов в лечении острых отравлений наркотическими веществами у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2021; 16(1): 29-35. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-29-35.
- 10 Michelle C Starr , Jennifer R Charlton , Ronnie Guillet , Kimberly Reidy4, Trent E Tipple , Jennifer G Jetton6, Alison L Kent. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2021051220. doi: 10.1542/peds.2021-051220. Epub 2021 Oct 1.
- 11 В.В. Ковальчук, И.Б. Зуева, К.В. Нестерин, И.В. Верулашвили, М.Г. Кортушвили. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии. //Журнал неврологии, 5, 2018

REFERENCES

- 1 Yuan SM. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Neonatol.* 2019 Feb;60(1):3-11. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.007. Epub 2018 Mar 30
- 2 Eric A J Hoste 1, Sean M Bagshaw, Rinaldo Bellomo, Cynthia M Cely, Roos Colma. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11.
- 3 Jennifer R. Charlton, Louis Boohaker, David Askenazi, Patrick D. Brophy, Carl D'Angio, Mamta Fuloria, Jason Gien, Russell Griffin, Sangeeta Hingorani, Susan Ingraham, Ayesa Mian. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Feb 7; 14(2): 184–195.
- 4 S.S. Chernyshuk, O.A. Adamovskaya, V.A. Zhovniir. Acute kidney injury in newborns after surgical correction of aortic arch pathology. *Modern pediatrics. Ukraine.* 2019. 4(100): 8 10.15574/SP.2019.100.8
- 5 Clinical protocol of diagnosis and treatment of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Acute renal failure (Acute renal injury), Protocol No. 141 of June 24, 2021
- 6 Neumayr, Tara M. MD. Peritoneal Dialysis in Infants After Cardiopulmonary Bypass: Is Sooner Better Than Later? *Pediatric Critical Care Medicine:* February 2019. doi: 10.1097/PCC.000000000000182
- 7 Philip Kam-Tao Li , Kai Ming Chow, Yeoungjee Cho , Stanley Fan , Ana E Figueiredo , Tess Harris , Talermsak Kanjanabuch. ISPD peritonitis guideline

recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022 Mar;42(2):110-153. doi: 10.1177/08968608221080586.
8 Ivanov D.O. Acute kidney injury in newborn children: classification, etiology and epidemiology // *Nephrology.* 2019. Vol. 23, № 5.
9 Chugunova O.L., Kovalenko L.A., Larin M.A., Yaroshevskaya O.I. The role of complex metabolic antihypoxants in the treatment of acute poisoning with narcotic substances in children. *Questions of practical pediatrics.* 2021; 16(1): 29-35. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-29-35.
10 Michelle C Starr , Jennifer R Charlton , Ronnie Guillet , Kimberly Reidy4, Trent E Tipple , Jennifer G Jetton6, Alison L Kent. *Advances in Neonatal Acute Kidney Injury.* *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2021051220. doi: 10.1542/peds.2021-051220. Epub 2021 Oct 1.
11 V.V. Kovalchuk, I.B. Zueva, K.V. Nesterin, I.V. Verulashvili, M.G. Kortushvili. The use of cytoflavin in neonatology and pediatrics as a factor in improving the effectiveness of therapy in patients with central nervous system lesions of various etiologies. *Journal of Neurology.* 5, 2018; Issue 12.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Сүйеубек Бекзат Еркінбекұлы, PhD докторант, Қазақстандық Медициналық университет «ВШОЗ», қала Алматы, +7 707 6723091, bekat.suieubekov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9683-8366>

Сепбаева Анар Дүйсеновна, доктор медициналық ғылым, профессор балалық хирургиясы кафедрасы, Қазақстандық Медициналық Университет, қала Алматы, +77052201231, s.anar72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0573-9042>

Ешманова Айнура Қайрақовна, кандидат медициналық ғылым, ассоциирланған профессор кафедрасы Общественной врачебной практики №1, Қазақстандық Медициналық Университет, қала Алматы, +77087274928, a.yeshmanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6880-2320>

Получена: 12 сентября / Принята: 30 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616-056.7
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.52.45.004

В.И. КОНОНЕЦ¹, Г.М. ЖАРМАХАНОВА¹, Л.М. СЫРЛЫБАЕВА¹, Э.Б. НУРБАУЛИНА¹,
Ж.Т. ЖУСУПОВА², С.К. САХАНОВА¹, А.К. ТАУТАНОВА¹, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА¹

¹ Западнo-Казахстанский медицинский университет им.Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

² Областной перинатальный центр, Актобе, Казахстан

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме: Цикл мочевины представляет собой метаболический путь избавления от избыточного азота, который образуется в основном в виде аммиака. Избыток аммиака приводит к опасным для жизни состояниям. Нарушения цикла мочевины (НЦМ) включают заболевания, проявляющиеся гипераммониемией, которые возникают либо в неонатальном периоде, либо позже. Причиной наследственных нарушений цикла мочевины являются врожденные дефекты ферментов или транспортеров цикла мочевины. В орнитиновом цикле используются пять ферментов, два из которых, карбамоилфосфатсинтетаза 1 и орнитинтранскарбамилаза, находятся в митохондриальном матриксе, тогда как другие (аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукцинатлиаза и аргиназа 1 - в цитоплазме. Кроме того, для функционирования цикла мочевины необходимы N-ацетилглутаматсинтаза и, по крайней мере, два белка-транспортера.

Тяжесть и возраст начала заболевания определяются нарушением функции фермента или транспортера и связаны с соответствующими генными мутациями.

У пациентов развивается гипераммониемия либо вскоре после рождения (около 50%), либо позже в любом возрасте, что приводит к смерти или тяжелой неврологической инвалидности у многих выживших. Несмотря на возможность использования эффективной консервативной терапии и трансплантации печени, результаты остаются неудовлетворительными. Это может быть связано с нераспознаванием и запоздалой диагностикой из-за неспецифической клинической картины и недостаточной осведомленностью медицинских работников из-за редкости заболевания.

Стратегия терапии наследственных нарушений цикла мочевины заключается в предотвращении необратимой токсичности воздействия высокого содержания аммиака на мозг. Патогенез и естественное течение заболеваний этой группы плохо изучены из-за их редкой встречаемости. В обзоре рассмотрены современные представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, включая генетический анализ и лечении наследственных нарушений цикла мочевины.

Ключевые слова: нарушения цикла мочевины, аммиак, гипераммониемия, карбамоилфосфатсинтетаза I, орнитинтранскарбамилаза, аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукцинатлиаза, аргиназа 1, N-ацетилглутаматсинтаза, синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии.

В.И.Кононец¹, Г.М.Жармаханова¹, Л.М.Сырлыбаева¹,
Э.Б.Нурбаулина¹, Ж.Т.Жусупова², С.К.Саханова¹,
А.К.Таутанова¹, С.К.Балмагамбетова¹

¹ Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

² Облыстық перинаталдық орталық, Ақтөбе, Қазақстан

**МОЧЕВИНА ЦИКЛІНІҢ ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН
БҰЗЫЛЫСТАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

Түйін: Мочевина циклі - негізінен аммиак түрінде түзілетін артық азоттан құтылудың метаболикалық жолы. Артық аммиак өмірге қауіп төндіретін жағдайларға әкеледі. Мочевина циклінің бұзылыстары (МЦБ) неонатальды кезеңде немесе одан кейінгі кезеңде

V.Kononets¹, G.Zharmakhanova¹, L.Syrlybaeva¹, E.Nurbaulina¹,
Zh.Zhusupova², S.Sakhanova¹, A.Tautanova¹,
S.Balmagambetova¹

¹ West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

² Regional Perinatal Center, Aktobe, Kazakhstan

**INHERITED DISORDERS OF THE UREA
CYCLE: LITERATURE REVIEW**

Resume: The urea cycle is a metabolic pathway to get rid of excess nitrogen, which is formed mainly in the form of ammonia. Excess ammonia leads to life-threatening conditions. Urea cycle disorders (UCDs) include diseases manifesting as hyperammonemia that

жеңде пайда болатын гипераммонемия түрінде көрінетін ауруларға әкеледі. Мочевина циклінің тұқым қуалайтын бұзылыстарының себебі мочевиная циклінің ферменттерінде немесе тасымалдаушыларында туа біткен ақаулар болып табылады. Орнитин цикліне бес фермент қатысады, олардың екеуі, карбамоилфосфат синтетаза 1 және орнитин транскарбамилаза, митохондриялық матрикте, ал басқалары (аргининосукцинат синтетаза, аргининосукцинат лиаза және аргиназа 1), цитоплазмада орналасады. Сонымен қатар, мочевиная циклінің жұмыс істеуі үшін N-ацетилглутамат синтаза және екі тасымалдаушы ақуыз қажет. Аурудың ауырлығы мен басталуы ферменттің немесе тасымалдаушының дисфункциясымен анықталады және сәйкес гендік мутациялармен байланысты.

Пациенттер туылғаннан кейін көп ұзамай (шамамен 50%) немесе кейінірек кез келген жаста гипераммонемияны дамыды, бұл өлімге немесе ауыр неврологиялық мүгедектікке әкеледі. Тиімді консервативті терапия мен бауыр трансплантациясын мүмкіндігіне қарамастан, нәтижелер қанағаттанарлықсыз болып қалады. Бұл спецификалық емес клиникалық көрініске, диагнозды кеш анықтау және денсаулық сақтау мамандарының хабардар болмауына байланысты болуы мүмкін.

Мочевина циклінің тұқым қуалайтын бұзылыстарын емдеу стратегиясы аммиактың миға жоғары әсер етуінің қайтымсыз уыттылығын болдырмау болып табылады. Бұл топтағы аурулардың патогенезі мен табиғи ағымы сирек кездесетіндіктен аз зерттелген. Шолуда эпидемиологияның заманауи тұжырымдамалары, патогенезі, клиникалық көріністері, диагностикасы, оның ішінде генетикалық талдау және мочевиная циклінің тұқым қуалайтын бұзылыстарын емдеу қарастырылады.

Түйінді сөздер: мочевиная циклінің бұзылыстары, аммиак, гипераммонемия, карбамоилфосфатсинтаза I, орнитин транскарбамилаза, аргининосукцинатсинтаза, аргининосукцинатлиаза, аргиназа 1, N-ацетилглутаматсинтаза, гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинурия синдромы.

Сокращения

ACA - аргининосукцинатная ацидурия
 ГЭ - гипераммониемическая энцефалопатия
 НЦМ - Нарушения цикла мочевины
 синдром HHH - синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии
 ARG1 - аргиназа 1
 ARG1-D – дефицит аргиназы 1
 ASL – аргининосукцинатлиаза
 ASL-D – дефицит аргининосукцинатлиазы
 ASS – аргининосукцинатсинтетаза
 ASS-D – дефицит аргининосукцинатсинтетазы
 citrin-D – дефицит переносчика цитрина
 CPS1 - карбамилфосфатсинтетаза 1
 CPS1-D – дефицит карбамилфосфатсинтетазы 1
 CTLN1 - цитруллинемия типа I
 NAGS - N-ацетилглутаматсинтаза
 NAGS-D дефицит N-ацетилглутаматсинтазы
 OTC- орнитинтранскарбамилаза
 OTC-D – дефицит орнитинтранскарбамилазы

occur either in the neonatal period or later. The cause of hereditary disorders of the urea cycle are congenital defects in the enzymes or transporters of the urea cycle. The ornithine cycle uses five enzymes, two of which, carbamoyl phosphate synthetase 1 and ornithine transcarbamylase, are located in the mitochondrial matrix, while others (argininosuccinate synthetase, argininosuccinate lyase, and arginase 1) are located in the cytoplasm. In addition, N-acetylglutamate synthase and at least two transporter proteins are required for the functioning of the urea cycle.

The severity and age of onset of the disease are determined by the dysfunction of the enzyme or transporter and are associated with the corresponding gene mutations.

Patients develop hyperammonemia either shortly after birth (about 50%) or later at any age, resulting in death or severe neurological disability in many survivors. Despite the existence of effective therapy by alternative routes and liver transplantation, the results remain unsatisfactory. This may be due to misrecognition and delayed diagnosis due to the non-specific clinical presentation and lack of awareness among healthcare professionals due to the rarity of the disease. The treatment strategy for hereditary disorders of the urea cycle is to prevent the irreversible toxicity of high ammonia exposure to the brain. The pathogenesis and natural course of diseases in this group are poorly understood due to their rare occurrence. The review considers modern concepts of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, including genetic analysis, and treatment of hereditary disorders of the urea cycle.

Key words: urea cycle disorders, ammonia, hyperammonemia, carbamoyl phosphate synthase I, ornithine transcarbamylase, argininosuccinate synthase, argininosuccinate lyase, arginase 1, N-acetylglutamate synthase, hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Введение

Нарушения цикла мочевины (НЦМ, UCDs) представляют собой группу редких наследственных нарушений обмена веществ [1]. НЦМ вызваны полным или частичным дефицитом любого из ферментов или транспортных белков, необходимых для превращения токсичного аммиака в мочевины и образования аргинина и цитруллина [2]. Клинические проявления этих нарушений чаще всего являются результатом острой или хронической гипераммониемии, поражающей центральную нервную систему [2]. Пораженные лица часто имеют гипераммониемическую энцефалопатию (ГЭ) и повышенный риск тяжелых неврологических заболеваний и ранней смерти [1]. У пострадавших также может развиваться печеночная дисфункция. Эти расстройства могут проявляться в любом возрасте, начиная с новорожденного и заканчивая более поздним возрастом. Ранняя диагностика и лечение являются ключом к улучшению результатов [2].

Цель:

Целью данного обзора является критическая оценка со-

временных научных данных о нарушениях цикла мочевины, вызванных врожденными дефектами ферментов или транспортеров цикла мочевины.

Методы

Поиск исследований, описывающих врожденные нарушения цикла мочевины, был проведен в базах данных PubMed и Scopus среди работ, опубликованных с января 2000 по сентябрь 2022 г. Для поиска использовали комбинации терминов (MeSH), приведенные в таблице 1. Языковых ограничений не было. Также был проведен поиск в справочных списках найденных статей. Были рассмотрены систематические обзоры и оригинальные статьи с описанием эпидемиологических исследований, в которых оценивались распространенность наследственных нарушений цикла мочевины, особенности течения и исходы при различных формах заболеваний этой группы. Дизайн включенных в обзор исследований представлял собой описание серии случаев, поперечные исследования, когортные исследования, систематические обзоры и клинические руководства. Первичным результатом в исследованиях, включенных в обзор, было наследственное нарушение цикла мочевины. Мы оценили актуальность исследований, используя иерархический подход, основанный на анализе названия, аннотации и полнотекстовой статьи. Блок-схема обзора, изображающая поиск и отбор литературы, представлена на рисунке 1.

С помощью поисковых терминов, приведенных в таблице 1, было найдено в общей сложности 1214 статей. Мы просмотрели названия этих статей и исключили 86 статей на основе наших критериев включения и исключения. Затем мы рассмотрели рефераты отобранных 255 статей; на следующем этапе были исследованы полные тексты 133 статей, в окончательный качественный анализ была включена 91 статья.

Общая характеристика НЦМ

Цикл мочевины представляет собой метаболический

путь избавления от избыточного азота, который образуется в основном в виде аммиака (NH₃). Азот необходим для роста и поддержания жизни, но избыток аммиака приводит к опасным для жизни состояниям [3]. Аммиак является нейротоксическим соединением, которое детоксицируется ферментами печени из цикла мочевины [4] (рисунок 2).

Нестандартные сокращения включают: GDH, глутаматдегидрогеназа; GLS, глутаминаза; NAD(P), никотинамидадениндинуклеотид (фосфат); OAT, орнитинаминотрансфераза; OMФ, оротидинмонофосфат; P5CR, пирролин-5-карбоксилатредуктаза; P5CS, Δ1-пирролин-5-карбоксилатсинтетаза; УМФ, уридинмонофосфат. (Häberle et al., 2012 [5])

Нарушения цикла мочевины вызываются наследственным дефицитом шести ферментов и двух транспортеров, которые участвуют в необратимой детоксикации аммония в мочевины. К ним относятся дефициты N-ацетилглутаматсинтазы (NAGS-D; OMIM #237310), карбамилфосфатсинтетазы 1 (CPS1-D; OMIM #237300), орнитинтранскарбамилазы (OTC-D; OMIM #311250), аргининосукцинатсинтетазы (ASS-D; OMIM #215700), аргининосукцинатлиазы (ASL-D; OMIM #207900), аргиназы 1 (ARG1-D; OMIM #207800), переносчика цитрина или аспартата/глутамата (citrin-D, OMIM #603471 и #605814) и митохондриального переносчика орнитина 1, вызывающий синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоциструллинарии (синдром ННН; OMIM # 238970) [5] (рисунок 2).

Два из ферментов цикла мочевины, карбамоилфосфатсинтетаза 1 и орнитинтранскарбамилаза, присутствуют в митохондриальном матриксе, тогда как остальные (аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукцинатлиаза и аргиназа 1) находятся в цитоплазме (рисунок 2). Кроме того, N-ацетилглутаматсинтаза и по крайней мере два белка-транспортера необходимы для функционирования цикла мочевины [3]. Относительно недавно наслед-

Таблица 1 - Стратегия поиска

База данных	PubMed, Scopus
Время поиска	16 мая 2022-10 сентября 2022
Интервал поиска	Работы, опубликованные между 2000 и 2022 гг
Стратегия	Термины поиска #1 и #2 были скомбинированы с терминами #3-#8
#1 Цикл мочевины	Цикл мочевины, орнитинный цикл
#2 Врожденные ошибки метаболизма	Врожденные ошибки метаболизма
#3 Нарушения цикла мочевины	Нарушения цикла мочевины, наследственные нарушения цикла мочевины
#4 Дефицит ферментов цикла мочевины	Дефицит карбамоилфосфатсинтазы I, орнитинтранскарбамилазы, аргининосукцинатсинтазы, аргининосукцинатлиазы, аргиназы 1, N-ацетилглутаматсинтазы
#5 Аммиак	Аммиак, ион аммония
#6 Гипераммониемия	Гипераммониемия, гипераммониемическая кома
#7 Метаболиты цикла мочевины	Карбамоилфосфат, цитруллин, аргинин, орнитин
#8 Нейропсихологические исходы	нейропсихологические исходы, умственная отсталость

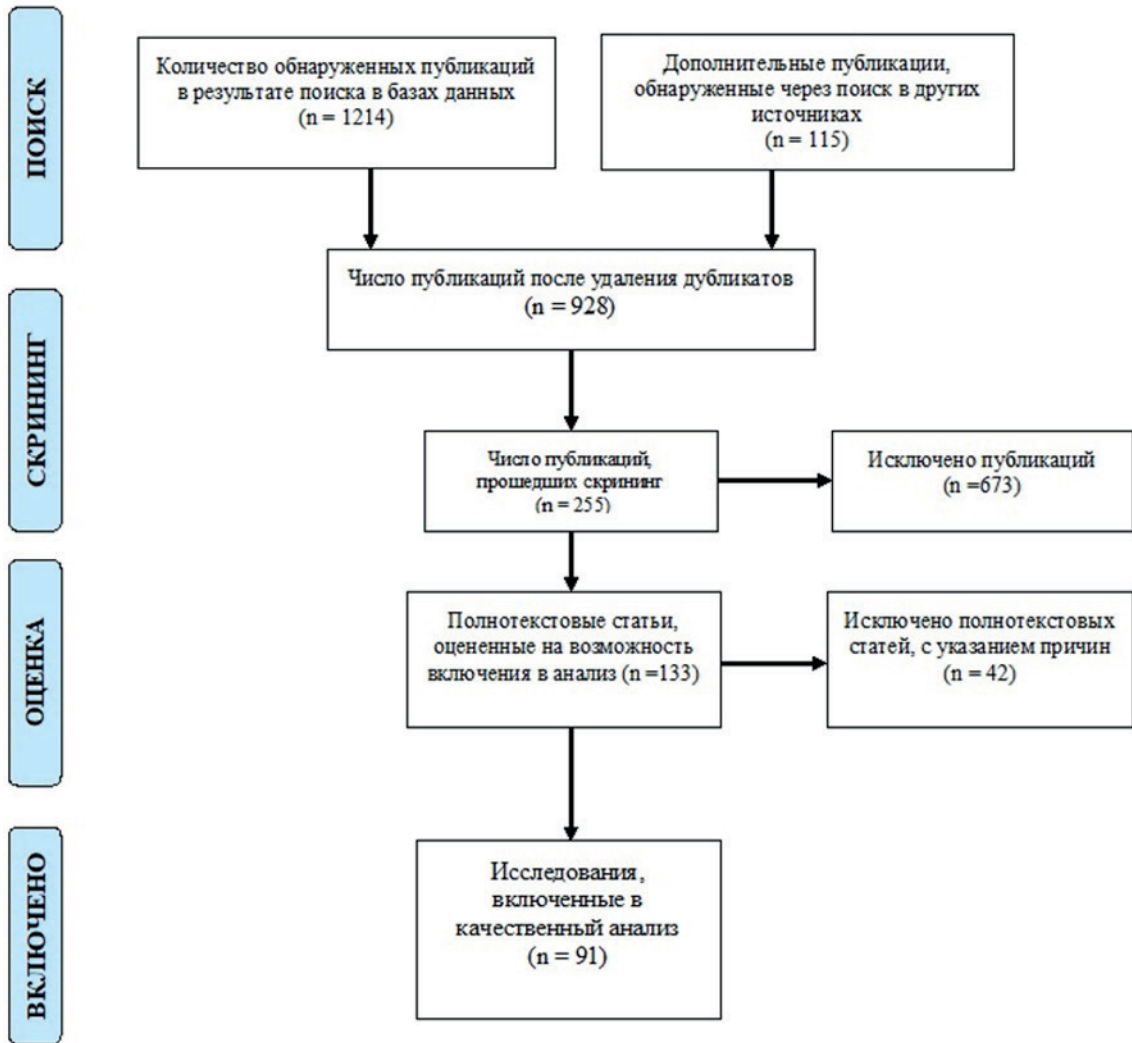


Рисунок 1 - Блок-схема обзора «Наследственные нарушения цикла мочевины»



Рисунок 2 - Цикл мочевины и связанные с ним метаболические пути

ственный дефицит карбоангидразы был идентифицирован как дополнительная, новая молекулярная причина гипераммонемической энцефалопатии (ГЭ) в младенчестве и раннем детстве. Эта форма заболевания демонстрирует сходные биохимические проявления с дефицитом N-ацетилглутаматсинтазы (NAGS-D) и карбамилфосфатсинтазы 1 (CPS1-D) [6].

Типы наследования НЦМ

За исключением дефицита орнитинтранскарбамилазы (OTC-D), который имеет X-сцепленное наследование, все НЦМ имеют аутосомно-рецессивный тип наследования [1].

Типы начала заболевания при НЦМ

НЦМ включают заболевания, проявляющиеся гипераммонемией (ГА), возникающей либо в неонатальном периоде (около 50% случаев), либо позже [3]. Пациенты с НЦМ часто имеют раннее начало симптомов (ранний дебют в первые 28 дней) в период новорожденности, первые симптомы могут проявиться в любом последующем возрасте (поздний дебют). Тип начала коррелирует с клинической тяжестью и исходом [7].

Скрининг на НЦМ и их эпидемиология

По литературным данным, опубликованным до 2000 г, расчетная кумулятивная заболеваемость UCD колеблется от 1:50 000 [10] до 1:8 000 живорождений [11]. По последним данным, опубликованным Waisbren et al., частота НЦМ в среднем составляет 1:35 000 рождений [12] (рисунок 3).

Вероятнее всего, истинная заболеваемость НЦМ выше, поскольку некоторые случаи могут оставаться недиагностированными: у пациентов с РД (ранним дебютом) НЦМ иногда ошибочно диагностируют неонатальные инфекции, тогда как пациентов с ПД (поздним дебютом) можно пропустить из-за их вариабельного фенотипического спектра, включающего гепатологические, желудочно-кишечные, неврологические и психические заболевания [13-16].

В Соединенных Штатах в настоящее время при скрининге новорожденных выявляются два НЦМ, дефицит аргининосукцинатсинтазы и лиазы. По данным скри-

нинга новорожденных по более чем 6 миллионам рождений и данных крупных лонгитюдных регистров США и Европы было определено, насколько распространены эти состояния. Прогнозируется, что заболеваемость в Соединенных Штатах будет составлять 1 пациента с нарушением цикла мочевины на каждые 35 000 родов, что составляет около 113 новых пациентов в год во всех возрастных группах [17].

В поперечное многоцентровое исследование пациентов с НЦМ в США были включены сто восемьдесят три пациента. Дефицит орнитинтранскарбамилазы (OTC) был наиболее частым заболеванием (55%), за ним следовали аргининоянтарная ацидурия (16%) и цитруллинемия (14%) [18].

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (OTC-D), аргининосукцинатсинтазы (ASS-D) и аргининосукцинатлиазы (ASL-D) являются наиболее распространенными НЦМ, представляющими в совокупности около 90% [17]. По данным Summar et al. совокупные частоты по заболеваемости различными формами НЦМ следующие: дефициты NAGS < 1 : 2 000 000, CPS1 - 1 : 1 300 000, OTC - 1 : 56 500, ASS - 1 : 250 000, ASL - 1 : 218 750, ARG1 - 1 : 950 000, дефицит цитрина - < 1 : 2 000 000, синдром HHH - < 1 : 2 000 000 [17] (рисунок 4).

Nettesheim et al. оценивали заболеваемость, время начала заболевания и краткосрочные исходы при НЦМ в Германии, Австрии и Швейцарии в течении 3-х лет. В период с июля 2012 г. по июнь 2015 г. было зарегистрировано 50 пациентов (Германия - 39, Австрия - 7, Швейцария - 4) с впервые диагностированным НЦМ. Кумулятивная заболеваемость составила 1 случай на 51 946 живорождений [1].

Ретроспективное исследование на отдельные врожденные нарушения обмена веществ в педиатрической популяции Италии установило частоту дефицита орнитинтранскарбамилазы 1:69 904 [19].

В обзорное поперечное мультицентровое исследование НЦМ в Испании было включено 104 пациента. Дефицит орнитинтранскарбамилазы был наиболее частым заболеванием (64,4%), за ним следовали цитрул-

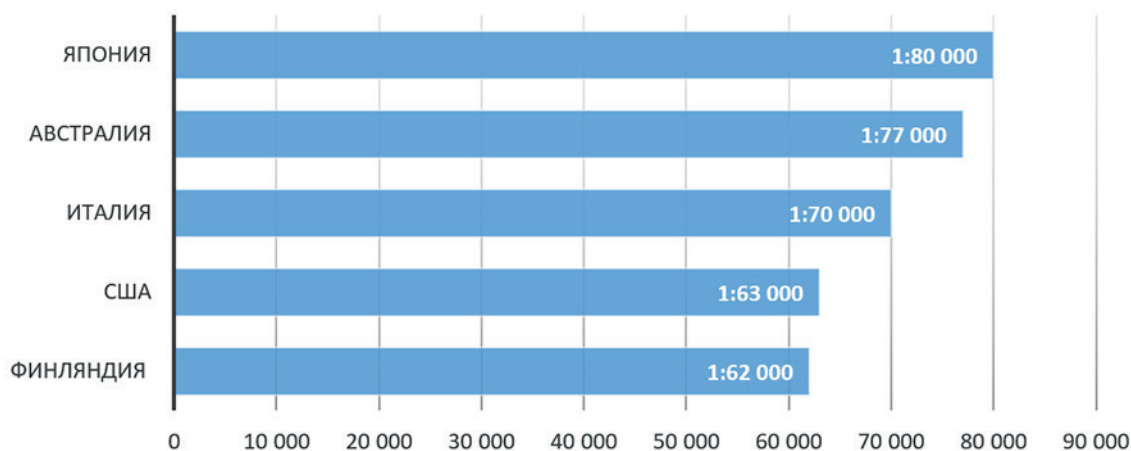


Рисунок 3 - Общая заболеваемость НЦМ на основе селективного скрининга и скрининга новорожденных в разных странах

линемия 1 типа (21,1%) и аргининосукциновая ацидурия (9,6%) [20].

В продолжном исследовании НЦМ, в котором были обобщены результаты, полученные из США, Канады и Европы, Batshaw et al. приводят обобщенные данные по частотам форм НЦМ. Наиболее распространенным заболеванием является дефицит ОТС, на который приходится более половины больных (367/614, 59,9%). Остальные формы НЦМ имели следующую распространенность: дефициты ASL (95/614, 15,5%), ASS (87/614, 14,2%), ARG1 (22/614, 3,5%), CPS1 (17/614, 2,8%), USD (12/614, 1,8%), синдром ННН (9/614, 1,5%), дефициты NAGS (3/614, 0,5%), цитрина (2/614, 0,3%) [21].

Результаты части исследований предполагают возможность географических различий в частоте определенных форм из группы НЦМ среди этнических групп. Так, по сравнению с европеоидами, у которых АСА является вторым наиболее распространенным НЦМ, дефицит аргининосукцинатлиазы сравнительно редко встречается в популяциях Восточной Азии, включая японцев и корейцев. За два последних десятилетия АСА была обнаружена только у 6, 3% пациентов с НЦМ, что делает его четвертым по распространенности НЦМ в Корее [22]. При проведении неонатального и селективного скрининга в Мексике Ibarra-González et al. было выявлено 37 пациентов с НЦМ. Наиболее частым был дефицит аргининосукцинатсинтетазы (17/37, 46%), за ним следовали дефициты орнитинтранскарбамиллазы (10/37, 27%), аргиназы (7/37, 19%) и аргининосукцинатлиазы (3/37, 8%). [23]. В исследовании Silvera-Ruiz et al. оценивали клиниче-

ские и молекулярные профили пациентов с НЦМ, выявленных в Аргентине. Всего при неонатальном и селективном скрининге было установлено 49 случаев НЦМ. Около половины (26/49, 53%) манифестировали неонатально с классической картиной и имели высокую смертность (25/26, 96%). Дефицит орнитинтранскарбамиллазы (ОТС-D) был наиболее частым НЦМ (26/49, 53%). Дефицит аргининосукцинатсинтетазы (ASS-D) выявлен в 19 случаях (19/49, 39%), дефицит аргининосукцинатлиазы (ASL-D) – в 4 случаях (4/49, 8%) [24].

Клиническое течение НЦМ

Наиболее тяжелым проявлением НЦМ является неонатальная гипераммониемия (ГА) с комой (ГА+К); это связано с высоким риском смертности и, у выживших, тяжелой неврологической дисфункции и умственной отсталости [25-27]. Гипераммониемия может привести к необратимому повреждению головного мозга, если ее не лечить на ранней стадии [28]. У пациентов с гипераммониемией проявляются потенциально опасные для жизни психоневрологические симптомы, тяжесть которых связана с величиной и продолжительностью гипераммониемии, а также стадией созревания головного мозга [4]. По наблюдениям Vachmann у 56% больных с НЦМ симптомы появились в возрасте 4 дней, а у 67% — в течение 1-й недели жизни [29]. Однако в крупном 21-летнем когортном исследовании пациентов с НЦМ, проведенном в США, установлено, что только 34% этих пациентов поступили в течение первых 30 дней жизни. Наиболее частыми симптомами были неврологические (80%) или желудочно-кишечные (33%) [16].

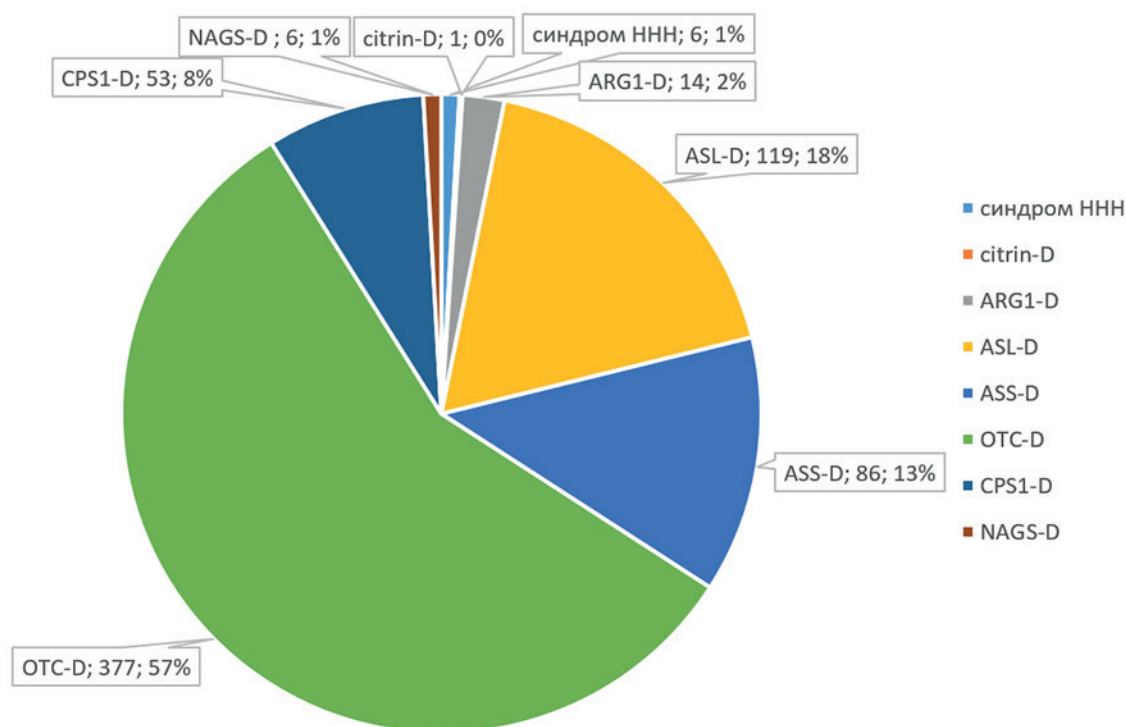


Рисунок 4 - Распределение частот по формам НЦМ, (Summar et al., 2013)

У 2/3 больных начальные симптомы появляются после периода новорожденности. Наиболее частым провоцирующим фактором клинических эпизодов гипераммониемии в постнеонатальном периоде были интеркуррентные инфекции [21].

Kölker et al. сообщают, что клиническая картина у пациентов с НЦМ вариабельна, симптомы часто неспецифичны. У большинства пациентов развивается острый метаболический криз в или после периода новорожденности, часто проявляющийся нарушением сознания, рвотой и/или мышечной гипотонией. Неонатальное начало симптомов является наиболее частым при дефиците ASS и ASL и дефиците карбамилфосфат-1-синтетазы, довольно редким при дефиците ОТС у мужчин и наиболее редким при дефиците ОТС у женщин. Для пациентов с дефицитом ОТС гипераммониемия имеет более тяжелые проявления при метаболических кризах в периоде новорожденности [9].

Клинические исходы при НЦМ

Подтипы НЦМ различаются по выживаемости, результатам умственного развития, а также особенностям ЭЭГ в неонатальном периоде [30]. По данным Batshaw et al. уровень смертности составляет 24% в случаях неонатального начала и 11% в случаях позднего начала [21]. Pontoizeau et al. сообщают, что летальность в основном наблюдалась у пациентов с ОТС-D и CPS-D. Уровень NH₃ в плазме в неонатальный период, выраженный в виде ROC-кривой, был связан со смертностью ($p = 0,044$) [30].

По мнению Häberle основными прогностическими факторами при НЦМ являются, независимо от первопричины, продолжительность гипераммониемической комы и степень накопления аммиака [28].

Уровень смертности высок у пациентов с дебютом симптомов в неонатальном периоде, тип начала и пиковая концентрация аммония в плазме предсказывают смертность [1].

В когортном исследовании пациентов с НЦМ, проведенном в США, установлено, что пациенты с ранней формой начала заболевания имели уровень смертности 32% [16]. В многоцентровом ретроспективном неинтервенционном исследовании серии случаев внимание исследователей было сосредоточено на наиболее тяжелых НЦМ, а именно на дефектах карбамоилфосфатсинтетазы 1 (CPS1), орнитинтранскарбамилазы (ОТС), и аргининосукцинатсинтетазы (ASS). Было установлено, что 25,4 % больных умерли в периоде новорожденности или сразу после него [27].

По данным Burgard et al., обобщивших результаты обсервационных исследований, опубликованных за более чем 35 лет, НЦМ, за исключением ОТС-D, имеют высокие риски манифестации болезни в раннем периоде и высокие риски неонатальной смерти, кроме ASL-D. В течение более чем трех десятилетий улучшения выживаемости по НЦМ не наблюдалось [26].

В исследовании Summar et al. установлено, что пациенты с поздним дебютом заболевания демонстрирова-

ли более длительную выживаемость по сравнению с группой новорожденных [16]. Nassogne et al. сообщает об уровне смертности 28% у пациентов с поздним дебютом НЦМ [14].

Примечательно, что исследования, проведенные в США и Японии, демонстрируют более высокие показатели выживаемости при нарушениях цикла мочевины, чем в Европе [31, 32].

Неврологические отклонения, включая отек мозга, судороги, когнитивные и психические нарушения являются обычными для НЦМ [33].

Уровень аммиака в крови и время дебюта заболевания оказывают значительное влияние на неврологические исходы. Уровень аммиака в крови ≥ 360 мкмоль/л является важным показателем неблагоприятного исхода развития нервной системы [34, 35].

Приобретенная микроцефалия и двигательные расстройства характерны для НЦМ, подтверждая, что головной мозг, как часть ЦНС, является основным органом, вовлеченным в эту группу заболеваний [13].

Batshaw et al. обнаружили неожиданно высокий риск печеночной дисфункции у пациентов с дефицитом орнитинтранскарбамилазы [21].

Для пациентов с НЦМ характерно поражение печени, в частности, при дефиците аргининосукцинатлиазы (ASL) [13].

В поперечном многоцентровом исследовании пациентов с НЦМ в США интеллектуальные нарушения были отмечены у 39% с нарушениями обучаемости (35%), у половины были выявлены отклонения от нормы при неврологическом обследовании. 63% пациентов находились на диете с ограничением белка, 37% — на терапии фенилбутиратом натрия и 5% — бензоатом натрия. Сорок пять процентов пациентов с дефицитом ОТС принимали L-цитруллин, в то время как большинство пациентов с цитруллинемией (58%) и аргининосукциновой ацидурией (79%) принимали L-аргинин. Уровень глутамин в плазме был выше при заболевании неонатального типа [18].

В обзоре Waisbren et al. обобщаются нейропсихологические исходы среди пациентов с восемью типами нарушений цикла мочевины, описанные в отчетах, опубликованных в период с 1980 по 2019 г. [12]. Всего в объединенной выборке, составленной по данным 58 литературных источников, были описаны когнитивные способности 1649 человек, из которых у 556 пациентов (34%) была диагностирована умственная отсталость различной степени. Сопоставление результатов исходов, опубликованных до 2000 г и после 2000 г показало, что снижение доли умственной отсталости при шести НЦМ составило от 7% до 41%. Эти результаты позволяют предположить, что можно предотвратить или обратить вспять неблагоприятное воздействие НЦМ на нейропсихологическое функционирование [12]. По данным Batshaw et al. повышение уровня аммиака и глутамин в крови оказалось биомаркером нейрокогнитивного исхода [21]. Bachmann оценил результаты консервативного долгосрочного лечения с ограничением белка по сравнению

с ограничением белка в сочетании с более обширным лечением (аргинин/цитруллин, добавки с незаменимыми аминокислотами и бензоат натрия в качестве альтернативной терапии). Хотя выживаемость новорожденных во второй группе улучшилась, среди них наблюдался повышенный риск умственной отсталости при длительном наблюдении. В тех случаях, когда концентрация аммиака в плазме превышала 300 микромоль/л изначально или 480 микромоль/л на пике, ни у одного из пациентов не было положительного когнитивного исхода [7].

Лечение НЦМ

Раннее распознавание состояния гипераммониемии и немедленное начало специфического лечения при НЦМ имеют первостепенное значение [4, 28].

Опубликованы рекомендации по диагностике и лечению НЦМ [5].

Стратегия терапии заключается в предотвращении необратимой токсичности воздействия высокого содержания аммиака на мозг [3].

Цель терапии состоит в том, чтобы выявить пациентов с гипераммониемией как можно раньше, уделяя особое внимание больным новорожденным. На практике количественное определение аммиака в плазме крови рекомендуется безотлагательно у всех новорожденных, у которых предполагается обследование на сепсис, а также у детей, которые отказываются от кормления, имеющих рвоту, нарушения сознания и/или неврологические симптомы [29].

Для снижения концентрации аммиака при гипераммониемических кризах пациентам с НЦМ назначают внутривенно комбинацию препаратов, поглощающих азот (натрия фенилацетат и натрия бензоат) [16].

Поддерживающее лечение НЦМ основано на диете с низким содержанием белка, добавлением незаменимых аминокислот, цитруллина и/или аргинина, витаминов и минералов, а также применении препаратов, поглотителей азота (бензоат натрия, фенилбутират натрия и глицерина), а также карглуминовой кислоты (для NAGS-D и частично для CPS1-D). При ГА лечение интенсифицируют ступенчато путем проведения внутривенной азотопоглощающей терапии и экстракорпоральной детоксикации [5, 36, 37].

Batshaw et al. сообщают, что диета с низким содержанием белка, по-видимому, приводит к нормализации веса, но замедляет рост, в то время как терапия N-акцепторами с фенилбутиратом приводит к низким уровням аминокислот с разветвленной цепью [21].

Трансплантация печени является лечебной радикальной терапией для НЦМ. Наилучший результат достигается, если трансплантацию печени проводят в возрасте 3–12 месяцев и до проявления необратимого повреждения головного мозга [5, 38, 39]. Трансплантация гепатоцитов может быть применена в качестве экспериментальной терапии, которую можно использовать в качестве промежуточной процедуры. Поскольку трансплантированные клетки недолговечны, этот подход не позволяет избежать необходимости трансплантации печени [40–42].

Положительные результаты некоторых исследований позволяют предположить, что можно предотвратить или обратить вспять неблагоприятное воздействие НЦМ на нейропсихологическое функционирование [33].

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ НЦМ

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС)

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС-D), частично доминантное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, является наиболее частым наследственным дефектом цикла мочевины [43, 44]. Он может проявляться как тяжелое неонатальное заболевание у мужчин (но крайне редко у женщин) [45], а также как постнеонатальное заболевание (известное как «позднее начало», поздний дебют, или частичная недостаточность) у мужчин и женщин [46].

У мужчин с тяжелым неонатальным дефицитом орнитинтранскарбамилазы симптомы при рождении отсутствуют, но проявляются гипераммониемией (ГА) в первую неделю жизни, чаще всего на второй-третий день жизни, гипераммониемическая кома развивается довольно быстро. Эпизоды ГК повторяются часто, и для улучшения качества жизни этим детям обычно требуется пересадка печени [21].

У мужчин и гетерозиготных женщин с постнеонатальным (частичным) дефицитом орнитинтранскарбамилазы симптомы могут проявляться с младенчества до позднего детства, подросткового или взрослого возраста [47]. Типичные нейропсихологические осложнения при дефиците орнитинтранскарбамилазы включают задержку развития, трудности в обучении, умственную отсталость, синдром дефицита внимания/гиперактивности [44, 47, 48].

Диагностика дефицита орнитинтранскарбамилазы:

У пробанда мужского пола при наличии хотя бы ОДНОГО из следующих признаков:

1. Гемизиготный вариант мутации гена ОТС при молекулярно-генетическом тестировании.
2. Выраженное аномальное увеличение экскреции оротовой кислоты (≥ 20 мкмоль/ммоль креатинина) в моче, без или после провокационной пробы с аллопуринолом, наряду с наличием в анамнезе биохимических признаков, соответствующих дефициту орнитинтранскарбамилазы (повышенный уровень аммиака, повышенный уровень глутамина и низкий уровень цитруллина).
3. Снижение активности ОТС в печени [49, 50].

У пробанда женского пола при наличии клинических и лабораторных хотя бы ОДНОГО из следующих признаков:

1. Гетерозиготный вариант мутации гена ОТС при молекулярно-генетическом тестировании.
2. Выраженное аномальное увеличение экскреции оротовой кислоты (≥ 20 мкмоль/ммоль креатинина) в моче, без или после провокационной пробы с аллопуринолом, наряду с наличием в анамнезе биохимических признаков, соответствующих дефициту орнитинтранскарбами-

лазы (повышенный уровень аммиака, повышенный уровень глутамина и низкий уровень цитруллина [49-51]. Измерение активности фермента ОТС в печени не является надежным средством диагностики у женщин [47]. Ведение пациентов с дефицитом ОТС:

Лечение проявлений: Основой лечения в острой фазе заболевания является быстрое снижение уровня аммиака в плазме до ≤ 200 мкмоль/л (при необходимости с использованием гемодиализа); применение поглотителей аммиака, позволяющее выводить избыток азота альтернативными путями; снижение риска неврологических повреждений. При тяжелых нарушениях цикла мочевины в неонатальном периоде трансплантацию печени обычно проводят в возрасте шести месяцев, чтобы предотвратить дальнейшие гипераммонемические кризы и возникновение необратимых нарушений в работе нервной системы [52, 53].

Осложнения дефицита орнитинтранскарбамилазы, включая задержку развития и умственную отсталость, лечат в соответствии со стандартами лечения этих состояний при мониторинге признаков нарушений функций печени [5, 47, 54, 55].

Наблюдение. Необходимые мероприятия:

1. В начале терапии рутинное определение содержания аммиака и аминокислот в плазме каждые две недели с постепенным увеличением интервалов между измерениями.
2. Лабораторный анализ на дефицит витаминов и минералов ежегодно.
3. Оценка функций печени каждые три-шесть месяцев.
4. Регулярное нейропсихологическое тестирование.

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: вальпроат, галоперидол, голодание, системные кортикостероиды, физический и психологический стресс.

Обследование родственников из группы риска: если в семье уже были диагностированы случаи заболевания и, если пренатальное тестирование не проводилось, целесообразно провести молекулярно-генетическое тестирование новорожденных из группы риска (мужчины и девочки) как можно раньше после рождения, чтобы можно было быстро назначить соответствующее лечение или наблюдение [53, 56].

Генетическое консультирование: дефицит орнитинтранскарбамилазы наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. При наличии у матери пробанда гена ОТС-D вероятность его передачи при каждой беременности составляет 50%. Заболевают мужчины, унаследовавшие мутантный аллель; женщины, которые его наследуют, будут гетерозиготами, и у них могут появиться или не появиться клинические признаки, связанные с заболеванием. Мужчины с дефицитом ОТС передают аллель ОТС-D всем своим дочерям и ни одному из сыновей [57, 58].

Цитруллинемия I типа

Аргининосукцинатсинтаза (ASS)1 представляет собой фермент цикла мочевины, который катализирует превращение цитруллина и аспартата в аргининосукцинат.

Мутации в гене ASS1 вызывают цитруллинемию I типа, редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся неонатальной гипераммониемией, повышенным уровнем цитруллина и ранней неонатальной смертью [59].

Клинические формы

Цитруллинемия типа I (CTLN1) представляет собой спектр, включающий неонатальную острую форму («классическая» форма), более легкую форму с поздним началом («неклассическая» форма), форму, развивающуюся у женщин во время беременности или после родов, а также бессимптомную форму или гипераммониемию [60-62].

Неонатальная (классическая) форма CTLN1

Младенцы с острой неонатальной формой при рождении не имеют симптомов заболевания. Однако вскоре у них развивается гипераммониемия, они становятся вялыми, плохо едят, появляется частая рвота, также могут развиваться признаки повышенного внутричерепного давления (ВЧД) [63]. Без своевременного вмешательства гипераммониемия и накопление других токсических метаболитов (например, глутамина) приводят к увеличению внутричерепного давления, повышению нервно-мышечного тонуса, спастичности, клонусу голеностопного сустава, судорогам, потере сознания и смерти [64]. Дети с тяжелой формой заболевания, получившие своевременное лечение, могут выжить в течение неопределенного периода времени, но обычно со значительным неврологическим дефицитом. Даже при постоянном ограничении белка и терапии нейтрализаторами аммония возможны долгосрочные осложнения, такие как печеночная недостаточность и другие проявления со стороны систем органов [65].

Неклассическая форма CTLN1

Форма с поздним началом имеет более легкие проявления по сравнению с классической неонатальной формой, но начинается в более позднем возрасте. Эпизоды гипераммониемии сходны с таковыми при острой неонатальной форме, но первоначальные неврологические симптомы могут быть менее заметными. Неврологические признаки могут включать: сильную головную боль, скотомы, эпизоды, похожие на мигрень, атаксию, невнятную речь, летаргию, сонливость [60].

Форма CTLN1 с проявлением симптомов во время беременности или после родов. Имеются сообщения о женщинах с появлением тяжелых симптомов, включая острую печеночную декомпенсацию, во время беременности или в послеродовой период [66].

Бессимптомные формы CTLN1

Были описаны бессимптомные индивидуумы, небеременные, у которых симптомы не проявлялись по крайней мере до возраста десяти лет [67].

Диагностика/тестирование: Диагноз CTLN1 устанавливается у пробанда с повышенной концентрацией аммиака в плазме (> 150 мкмоль/л; может колебаться до ≥ 2000 - 3000 мкмоль/л), повышенной концентрацией цитруллина в плазме (обычно > 500 мкмоль/л), и отсутствием ар-

гининосукцината и/или идентификацией биаллельных патогенных вариантов в ASS1 при молекулярно-генетическом тестировании [60, 63].

Ведение пациентов с CTLN1:

Лечение проявлений: Трансплантация печени устраняет необходимость в диетических ограничениях. Трансплантацию рекомендуется проводить больным в возрасте до одного года (до развития каких-либо нейрокогнитивных нарушений), но старше трех месяцев и/или с массой тела более 5 кг [68, 69].

Ежедневное рутинное лечение у тех, кому не была проведена трансплантация печени, включает ограничение белка под наблюдением врача-диетолога; препараты для удаления азота; добавки аргинина; при необходимости добавки карнитина у пациентов с вторичным дефицитом карнитина; удовлетворение повышенных потребностей в энергии/калориях; и стандартное лечение задержки развития/умственной отсталости [5, 70]. Стационарное лечение метаболического криза включает устранение гипераммониемии путем прекращения приема белков на 24–28 часов; терапия поглотителями азота; и рассмотрение диализа (наиболее эффективное средство быстрого снижения концентрации аммиака в плазме). Для устранения повышенного катаболизма обычно требуется введение высокоэнергетических жидкостей (и инсулина при необходимости) и внутривенных интралипидов. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать электролитного дисбаланса и перегрузки жидкостью, которые могут способствовать развитию повышенного внутричерепного давления [60, 70].

Профилактика вторичных осложнений:

Обучение родителей и лиц, осуществляющих уход, необходимо проводить таким образом, чтобы можно было осуществлять тщательное наблюдение и лечение в условиях интеркуррентных заболеваний или других катаболических стрессоров [60, 70].

Наблюдение: Требуется последующее наблюдение в клинике, специализирующейся на лечении метаболических нарушений, с квалифицированным диетологом и клиническим биохимиком-генетиком [60, 70].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: Чрезмерное потребление белка, длительное голодание [60]. Оценка родственников из группы риска: важно, чтобы сибсы из группы риска были идентифицированы как можно раньше либо с помощью молекулярно-генетического тестирования (если известны патогенные варианты в семье), либо путем измерения концентрации аммиака и цитруллина в плазме в первый день жизни. Повышение выше допустимого уровня (аммиак >100 мкмоль/л или цитруллин в плазме >~100 мкмоль/л) является достаточным основанием для начала лечения новорожденного [5, 60, 70].

Ведение беременности: поскольку сообщалось о женщинах с цитруллинемией с появлением тяжелых симптомов во время беременности или в послеродовом периоде, необходимо уделять пристальное внимание диете и лекарствам в эти периоды [5, 60, 70].

Генетическое консультирование: CTLN1 наследуется

по аутосомно-рецессивному типу. При зачатии каждый сибс больного имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем [60, 71].

Дефицит аргининосукцинатлиазы (ASL)

Аргининосукцинатлиаза (АСЛ, ASL) представляет собой цитозольный фермент, который катализирует четвертую реакцию в цикле мочевины и первую стадию деградации, то есть расщепление аргининосукцината до аргинина и fumarата. Дефицит ASL приводит к накоплению аргининосукцината в тканях и его экскреции с мочой, следствием чего является состояние аргининосукцинатной ацидурии (ACA) [72, 73]. ACA является аутосомно-рецессивным заболеванием и занимает второе место по распространенности среди наследственных нарушений цикла мочевины. Помимо накопления аргининоянтранной кислоты, дефицит АСЛ приводит к снижению синтеза аргинина. Пациенты с ACA имеют общий острый клинический фенотип гипераммониемии, энцефалопатии и респираторного алкалоза, характерный для других НЦМ, для них также характерны уникальные хронические осложнения, вызванные комбинацией тканеспецифического дефицита аргинина и/или повышения уровня аргининоянтранной кислоты [72-74].

Клинические формы

Дефицит ASL может проявляться как тяжелая неонатальная форма или форма с поздним началом:

Тяжелая неонатальная форма характеризуется гипераммониемией в течение первых нескольких дней после рождения, которая может проявляться нарастающей вялостью, сонливостью, отказом от кормления, рвотой, тахипноэ и респираторным алкалозом. Отсутствие лечения приводит к нарастанию летаргии, судорогам, коме и даже смерти [43].

Напротив, проявления поздней формы варьируют от эпизодической гипераммониемии, вызванной острой инфекцией или стрессом, до когнитивных нарушений, поведенческих аномалий и/или неспособности к обучению при отсутствии документально подтвержденных эпизодов гипераммониемии [43].

Проявления дефицита ASL (ASL-D):

- Нейрокогнитивные нарушения (синдром дефицита внимания/гиперактивности, задержка развития, судороги и неспособность к обучению);
- Заболевания печени (гепатит, цирроз);
- Узелковый трихорексис (грубые ломкие волосы);
- Системная гипертензия [13, 75, 76].

Диагностика/обследование: повышенная концентрация аммиака в плазме (>100 мкмоль/л), повышенная концентрация цитруллина в плазме (обычно 100–300 мкмоль/л) и повышенная концентрация аргининоянтранной кислоты в плазме или моче позволяют поставить диагноз ASLD [74, 75].

Ведение пациентов с ASLD

Лечение проявлений. Включает в себя быстрый контроль гипераммониемии во время метаболической декомпенсации и долгосрочное лечение, помогающее предотвра-

тить эпизоды гипераммониемии и отдаленные осложнения. Во время острых эпизодов гипераммониемии пероральный прием белка прекращают, пероральный прием дополняется внутривенным введением липидов и/или глюкозы, а также используется внутривенная азотопоглощающая терапия. Если уровень аммиака не нормализуется, следующим шагом будет гемодиализ.

Ограничение белка в диете и пищевые добавки с аргинином являются основой долгосрочного лечения; для тех, кто не реагирует на эти меры, можно рассмотреть пероральную терапию азотом. Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) рассматривается только у пациентов с рецидивирующей гипераммониемией или метаболической декомпенсацией, резистентной к традиционной медикаментозной терапии [5, 70, 74].

Наблюдение: Мониторинг концентрации аминокислот в плазме для выявления дефицита незаменимых аминокислот и угрожающей гипераммониемии с интервалами в зависимости от возраста и метаболического статуса [5, 73, 74].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: Избыточное потребление белка; потребление белка меньше рекомендуемого; голодание; подверженность инфекционным заболеваниям; вальпроевая кислота; парентеральное назначение стероидов; гепатотоксические препараты (при поражении печени) [74].

Оценка родственников из группы риска: тестирование сибсов из группы риска (либо путем молекулярно-генетического тестирования, если известны семейно-специфические патогенные варианты, либо путем биохимического тестирования) вскоре после рождения может снизить заболеваемость, позволяя проводить раннюю диагностику и лечение больных [74].

Генетическое консультирование: дефицит ASL наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При зачатии каждый сибс больного человека имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем [74, 75, 77].

Дефицит аргиназы 1 (ARG1)

Аргиназа1 (ARG1) представляет собой цитозольный фермент, который катализирует пятую реакцию в цикле мочевины: расщепление аргинина до орнитина и мочевины. Дефицит ARG1 приводит к гипераргининемии [78, 79].

Дефицит ARG1 у лиц, не получавших лечения, характеризуется эпизодической гипераммониемией различной степени, которая редко бывает достаточно тяжелой. Чаще всего рождение и раннее детство проходят нормально. У нелеченных лиц наблюдается замедление физического развития в возрасте от одного до трех лет, задержка когнитивного развития. При отсутствии лечения дефицит аргиназы обычно прогрессирует до потери способности передвигаться, полной потери контроля над кишечником и мочевым пузырем и тяжелой умственной отсталости [70, 79].

Диагностика

Диагноз дефицита аргиназы подтверждается иденти-

фикацией двувалентных патогенных вариантов в ARG1 [70, 78, 80].

Ведение пациентов с ARG1-D:

Лечение проявлений:

Ведение больных осуществляется как при других нарушениях цикла мочевины, за исключением того, что у лиц с дефицитом аргиназы менее вероятны эпизоды гипераммониемии. В редких случаях прогрессирования фиброза и цирроза печени можно рассмотреть вопрос о трансплантации печени [5, 70, 79, 81].

Профилактика первичных проявлений: поддержание концентрации аргинина в плазме как можно ближе к норме за счет ограничения количества белка в диете и использования пероральных препаратов, поглощающих азот, по мере необходимости, для лечения гипераммониемии [5, 79].

Наблюдение: регулярное наблюдение с интервалами, определяемыми возрастом и степенью метаболической стабильности [5, 79].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: Вальпроевая кислота (усугубляет гипераммониемию) [70, 79].

Оценка родственников в группе риска: количественный аминокислотный анализ плазмы, молекулярно-генетическое тестирование или определение активности ARG1 у всех братьев и сестер пробанда (особенно младших) для ранней диагностики и лечения. [79, 80, 82].

Ведение беременности: беременным женщинам с дефицитом ARG1 следует продолжать ограничивать потребление белка и принимать препараты, выводящие аммиак (после соответствующего расчета пользы/риска) [5, 70, 79].

Генетическое консультирование: Дефицит аргиназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый сибс больного имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем. Гетерозиготы (носители) бессимптомны [70, 79, 83].

Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоциструллинурии (ННН)

Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоциструллинурии (ГГГ, ННН) представляет собой нарушение цикла мочевины и пути деградации орнитина. Клинические проявления и возраст начала различаются у разных людей даже в одной семье [84].

Клинические формы синдрома ННН

Начало в неонатальном периоде (~8% больных). Проявления гипераммониемии обычно начинаются через 24-48 часов после начала кормления и могут включать вялость, сонливость, отказ от еды, рвоту, тахипноэ с респираторным алкалозом и/или судороги.

Инфантильная форма, начало в детском и взрослом возрасте (~92%). У больных отмечаются:

Хронический нейрокогнитивный дефицит (включая задержку развития, атаксию, когнитивный дефицит и/или необъяснимые судороги);

Острая энцефалопатия, вторичная по отношению к гипераммониемическому кризу, спровоцированная различными факторами;

Хроническая дисфункция печени (необъяснимое повышение активности печеночных трансаминаз с легкой коагулопатией или без нее, с легкой гипераммониемией и белковой непереносимостью или без нее) [70, 84, 85].
 Диагностика/обследование. Биохимический диагноз синдрома ННН устанавливается у пробанда с классической метаболической триадой, состоящей из эпизодической или постпрандиальной гипераммониемии, персистирующей гиперорнитинемии и экскреции гомоциструллина с мочой. Молекулярный диагноз синдрома ННН устанавливается у индивидуума с клиническими симптомами заболевания и метаболическими/биохимическими признаками или без них путем идентификации биаллельных патогенных вариантов в SLC25A15 [84, 86-88].
 Ведение пациентов с синдромом ННН
 Лечение проявлений: Первостепенное значение имеет использование установленных протоколов для быстрого контроля эпизодов гипераммониемии путем прекращения приема белка, внутривенного вливания глюкозы и, при необходимости, инфузии аргинина и препаратов для удаления аммиака - бензоата натрия и фенилацетата натрия. Гемодиализ проводят при сохранении гипераммониемии и/или ухудшении неврологического статуса [70, 84, 89].

Профилактика первичных проявлений:

Людям с синдромом ГГГ следует соблюдать соответствующую возрасту диету с ограничением белка, принимать добавки с цитруллином и фенилбутиратом натрия для поддержания концентрации аммиака, глутамина, аргинина и незаменимых аминокислот в плазме в пределах нормы. Трансплантация печени не показана, поскольку она может устранить гипераммониемию, но не корректирует тканеспецифические метаболические нарушения, которые также способствуют развитию нейропатологии [5, 84, 90].

Наблюдение: рутинная оценка роста, веса и окружности головы с момента постановки диагноза до подросткового возраста. Рутинная оценка концентрации аммиака в плазме, концентрации аминокислот в плазме и моче, органических кислот и оротовой кислоты в моче в зависимости от возраста, истории болезни и метаболического контроля [5, 84, 87, 90].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: избыточное потребление белка с пищей; белковые добавки, спортивное питание, содержащее белок и аминокислоты; длительное голодание во время болезни или похудения; стероидные препараты для перорального и вну-

тривенного применения; вальпроевая кислота, усугубляющая гипераммониемию при нарушениях цикла мочевины [70, 84, 91].

Оценка родственников из группы риска: молекулярно-генетическое тестирование для выяснения генетического статуса родственников из группы риска, чтобы обеспечить раннюю диагностику и лечение, возможно, даже до появления симптомов [70, 84].

Ведение беременности: как правило, беременным женщинам следует продолжать ограничивать потребление белка и принимать добавки с цитруллином и препаратами, выводящими аммиак, в зависимости от клинического течения заболевания до беременности. Рекомендуется еженедельно или каждые две недели контролировать уровень аминокислот и аммиака в плазме, особенно в первом и третьем триместре, и тщательное наблюдение сразу после родов [84, 91].

Генетическое консультирование: синдром ННН наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый sibс больного имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем [70, 84, 90].

Заключение

В настоящее время во многих странах используются клинические руководства по НЦМ, разработанные в США, Европе и Японии. Созданы реестры пациентов с НЦМ в Европе, США, Австралии, Японии. Тем не менее, НЦМ являются редкими (орфанными) заболеваниями, и ни одно руководство не может считаться исчерпывающим. Нет сомнений в том, что гемодиализ и трансплантация печени улучшают прогноз при НЦМ. В настоящее время разрабатываются направления лечения НЦМ с учетом патогенеза, лежащего в основе нарушений функций нервной системы и, особенно, головного мозга. Эти разработки сосредоточены на нескольких направлениях исследований, включая роль глутамина в возникновении отека мозга, митохондриальную дисфункцию, ведущую к энергетической недостаточности и продукции свободных радикалов, и нарушения метаболизм нейротрансмиттеров.

Обзорная статья написана в рамках выполнения научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Научное обоснование внедрения технологии tandemной масс-спектрометрии в программу неонатального селективного скрининга на наследственные болезни обмена веществ» (ИРН AP1486996).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Nettlesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, Heinrich B, Gleich F, Garbade SF; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS); European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD); Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED); Austrian Metabolic Group; Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jun 15;12(1):111. doi: 10.1186/s13023-017-0661-x.
- 2 Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):231-246. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.004.
- 3 Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019 Sep;64(9):833-847. doi: 10.1038/s10038-019-0614-4.
- 4 Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2021 Oct 19. doi: 10.1007/s10571-021-01156-6.

- 5 Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32. doi: 10.1186/1750-1172-7-32.
- 6 van Kamebeek CD, Sly WS, Ross CJ, Salvarinova R, Yapliito-Lee J, Santra S, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet.* 2014;94:453–461. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.006.
- 7 Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* 2003;162:410–416. doi: 10.1007/s00431-003-1347-z
- 8 Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:661–672. doi: 10.1007/s10545-016-9938-9.
- 9 Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1041–1057. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3.
- 10 Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet.* 1991;39:228–229. doi: 10.1002/ajmg.1320390226.
- 11 Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;43:127–170.
- 12 Waibsren SE, Stefanatos AK, Kok TMY, Ozturk-Hismi B. Neuropsychological attributes of urea cycle disorders: A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Nov;42(6):1176-1191. doi: 10.1002/jimd.12146.
- 13 Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1059–1074. doi: 10.1007/s10545-015-9840-x
- 14 Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:407–414. doi: 10.1007/s10545-005-0303-7.
- 15 Ruegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:21–30. doi: 10.1007/s10545-013-9624-0.
- 16 Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1420–1425. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x.
- 17 Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, Kirmse B; European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD). Electronic address: <http://www.e-imd.org/en/index.phtml>; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC). Electronic address: <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc/>. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):179-80. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
- 18 Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, Diaz GA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML; Additional members of Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):397-402. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.05.004.
- 19 Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002 Mar;140(3):321-7. doi: 10.1067/mpd.2002.122394.
- 20 Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, Pintos-Morell G, Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, Vitoria-Miñana I, Dalmau J, Lama-More RA, Bueno-Delgado MA, Del Toro-Riera M, García-Jiménez I, Sierra-Córcoles C, Ruiz-Pons M, Peña-Quintana LJ, Vives-Piñera I, Moráis A, Balmaseda-Serrano E, Meavilla S, Sanjurjo-Crespo P, Pérez-Cerdá C. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:187. doi: 10.1186/s13023-014-0187-4.
- 21 Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct;113(1-2):127-30. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.001.
- 22 Kim D, Ko JM, Kim YM, Seo GH, Kim GH, Lee BH, Yoo HW. Low prevalence of argininosuccinate lyase deficiency among inherited urea cycle disorders in Korea. *J Hum Genet.* 2018 Jul;63(8):911-917. doi: 10.1038/s10038-018-0467-2.
- 23 Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M. Clinical and biochemical characteristics of patients with urea cycle disorders in a developing country. *Clin Biochem.* 2010 Mar;43(4-5):461-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.12.004.
- 24 Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Häberle J, Angaroni CJ, Bezard M, Becerra A, Peralta F, de Kremer RD, Laróvere LE. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Aug 19;14(1):203. doi: 10.1186/s13023-019-1177-3.
- 25 Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M, et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:58. doi: 10.1186/s13023-015-0266-1
- 26 Burgard P, Kolker S, Haegel G, Lindner M, Hoffmann GF. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders -review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:219–229. doi: 10.1007/s10545-015-9901-1.
- 27 Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:116. doi: 10.1186/s13023-016-0493-0.
- 28 Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys.* 2013 Aug 15;536(2):101-8. doi: 10.1016/j.abb.2013.04.009.
- 29 Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr.* 2003 Dec;162 Suppl 1:S29-33. doi: 10.1007/s00431-003-1347-z.
- 30 Pontoizeau C, Roda C, Arnoux JB, Vignolo-Diard P, Brassier A, Habarou F, Bardier V, Grisel C, Abi-Warde MT, Boddaert N, Kuster A, Servais A, Kaminska A, Hennequin C, Dupic L, Lesage F, Touati G, Valayannopoulos V, Chadefaux-Vekemans B, Oualha M, Eisermann M, Ottolenghi C, de Lonlay P. Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2020 Jun;130(2):110-117. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.03.003.
- 31 Ah Mew N, Krivitzy L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M, Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research N Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr.* 2013;162:324–329. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.065.
- 32 Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:777–785. doi: 10.1007/s10545-011-9427-0.
- 33 Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Sep;15(3):132-9. doi: 10.1016/j.spen.2008.05.007.
- 34 Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):506-9. doi: 10.1111/peid.12439.
- 35 Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):826-837. doi: 10.1002/jimd.12384. Epub 2021 Apr 18.
- 36 Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007;356:2282–2292. doi: 10.1056/NEJMoa066596.
- 37 Husson MC, Schiff M, Fouilhoux A, Cano A, Dobbelaere D, Brassier A, et al. Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders: a multicentre retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:127. doi: 10.1186/s13023-016-0513-0.
- 38 McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics.* 2004;114:e523–e526. doi: 10.1542/peds.2004-0198.
- 39 Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a

- review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl.* 2005;11:1332–1342. doi: 10.1002/lt.20587
- 40 Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation.* 2009;87:636–641. doi: 10.1097/TP.0b013e318199936a.
- 41 Meyburg J, Hoffmann GF. Liver, liver cell and stem cell transplantation for the treatment of urea cycle defects. *Mol Genet Metab.* 2010;100(Suppl 1):S77–S83. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.01.011.
- 42 Stephenne X, Najimi M, Sibille C, Nassogne MC, Smets F, Sokal EM. Sustained engraftment and tissue enzyme activity after liver cell transplantation for argininosuccinate lyase deficiency. *Gastroenterology.* 2006;130:1317–1323.
- 43 Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8 ed. McGraw-Hill; 2001:1909–63
- 44 McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet.* 2000 Aug 14;93(4):313–9. doi: 10.1002/1096-8628(20000814)93:4<313::aid-ajmg11>3.0.co;2-m.
- 45 Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr.* 1999 Mar;134(3):268–72. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70448-8.
- 46 Harada E, Nishiyori A, Tokunaga Y, Watanabe Y, Kuriya N, Kumashiro R, Kuno T, Kuromaru R, Hirose S, Ichikawa K, Yoshino M. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients: prognostic factors and characteristics of plasma amino acid profile. *Pediatr Int.* 2006 Apr;48(2):105–11. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02181.x.
- 47 Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K, Ah Mew N, MacLeod E. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. 2013 Aug 29 [updated 2022 May 26]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 48 Anderson A, Gropman A, Le Mons C, Stratakis C, Gandjbakhche A. Evaluation of neurocognitive function of prefrontal cortex in ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2020;129:207–12.
- 49 Messina M, Raudino F, Iacobacci R, Meli C, Fiumara A. New ratio as a useful marker for early diagnosis of proximal urea cycle disorders. *Clin Chim Acta.* 2021;520:154–9.
- 50 Merritt JL 2nd, Brody LL, Pino G, Rinaldo P. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: Current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2018;124:109–13.
- 51 Balasubramaniam S, Rudduck C, Bennetts B, Peters G, Wilcken B, Ellaway C. Contiguous gene deletion syndrome in a female with ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;99:34–41.
- 52 Ben-Ari Z, Dalal A, Morry A, Pitlik S, Zinger P, Cohen J, Fattal I, Galili-Mosberg R, Tessler D, Baruch RG, Nuoffer JM, Largiadè CR, Mandel H. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. *J Hepatol.* 2010;52:292–5.
- 53 Gerstein MT, Markus AR, Gianattasio KZ, Le Mons C, Bartos J, Stevens DM, Mew NA. Choosing between medical management and liver transplant in urea cycle disorders: A conceptual framework for parental treatment decision-making in rare disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:438–58.
- 54 Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, Berry GT, Baumgartner MR, Yudkoff M, Zielonka M, Hoffmann GF, Burgard P, Schulze A, McCandless SE, Garcia-Cazorla A, Seminara J, Garbade SF, Kolker S, et al. Impact of diagnosis and therapy on cognitive function in urea cycle disorders. *Ann Neurol.* 2019;86:116–28.
- 55 Buerger C, Garbade SF, Dietrich Alber F, Waisbren SE, McCarter R, Kolker S, Burgard P, Urea Cycle Disorders C. Impairment of cognitive function in ornithine transcarbamylase deficiency is global rather than domainspecific and is associated with disease onset, sex, maximum ammonium, and number of hyperammonemic events. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:243–53.
- 56 Enosawa S, Hsu HC, Yanagi Y, Matsunari H, Uchikura A, Nagashima H. Characterization and treatment responsiveness of genetically engineered ornithine transcarbamylase-deficient pig. *J Clin Med.* 2021;11:10.
- 57 Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics.* 2015;42:181–94.
- 58 Engel K, Nuoffer JM, Mühlhausen C, Klaus V, Largiadè CR, Tsiakas K, Santer R, Wermuth B, Häberle J. Analysis of mRNA transcripts improves the success rate of molecular genetic testing in OTC deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;94:292–7.
- 59 Herrera Sanchez MB, Previti S, Bruno S, Fonsato V, Deregibus MC, Kholia S, Petrillo S, Tolosano E, Critelli R, Spada M, Romagnoli R, Salizzoni M, Tetta C, Camussi G. Extracellular vesicles from human liver stem cells restore argininosuccinate synthase deficiency. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Jul 27;8(1):176. doi: 10.1186/s13287-017-0628-9.
- 60 Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. 2004 Jul 7 [updated 2022 Aug 18]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 61 Zielonka M, Kölker S, Gleich F, Stützenberger N, Nagamani SCS, Gropman AL, Hoffmann GF, Garbade SF, Posset R, et al. Early prediction of phenotypic severity in citrullinemia type 1. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6:1858–71.
- 62 Posset R, Kölker S, Gleich F, Okun JG, Gropman AL, Nagamani SCS, Scharre S, Probst J, Walter ME, Hoffmann GF, Garbade SF, Zielonka M. Severity-adjusted evaluation of newborn screening on the metabolic disease course in individuals with cytosolic urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2020;131:390–7.
- 63 Häberle J, Rubio V. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin: Springer; 2016 295–30
- 64 Ames EG, Powell C, Engen RM, Weaver DJ Jr, Mansuri A, Rheault MN, Sanderson K, Lichter-Konecki U, Daga A, Burrage LC, Ahmad A, Wenderfer SE, Luckritz KE. Multi-site retrospective review of outcomes in renal replacement therapy for neonates with inborn errors of metabolism. *J Pediatr.* 2022;246:116–122.e1.
- 65 Ziogas IA, Wu WK, Matsuoka LK, Pai AK, Hafberg ET, Gillis LA, Morgan TM, Alexopoulos SP. Liver transplantation in children with urea cycle disorders: the importance of minimizing waiting time. *Liver Transpl.* 2021;27:1799–810.
- 66 Wykowski J, Keller C, Kucybała K. Adult-onset type 1 citrullinemia presenting as postpartum acute liver failure. *Am J Med.* 2022;135:e22–23.
- 67 Häberle J, Pauli S, Schmidt E, Schulze-Eifling B, Berning C, Koch HG. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab.* 2003;80:302–6.
- 68 Kim IK, Niemi AK, Krueger C, Bonham CA, Concepcion W, Cowan TM, Enns GM, Esquivel CO. Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2013;17:158–67.
- 69 Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, Wang C, Xue F, Chen X, Han L, Zhang J, Xia Q. Outcome of liver transplantation for neonatal-onset citrullinemia type I. *Transplantation.* 2021;105:569–76.
- 70 Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:1192–230.
- 71 Miller MJ, Soler-Alfonso CR, Grund JE, Fang P, Sun Q, Eisea SH, Sutton VR. Improved standards for prenatal diagnosis of citrullinemia. *Mol Genet Metab.* 2014;112:205–9.
- 72 Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med.* 2012 May;14(5):501–7. doi: 10.1038/gim.2011.1.
- 73 Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 Feb 15;157C(1):45–53. doi: 10.1002/ajmg.c.30289.
- 74 Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. 2011 Feb 3 [updated 2019 Mar 28]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 75 Ficiocioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab.*

2009;98:273–7.

76 Kho J, Tian X, Wong WT, Bertin T, Jiang MM, Chen S, Jin Z, Shchelochkov OA, Burrage LC, Reddy AK, Jiang H, Abo-Zahrah R, Ma S, Zhang P, Bissig KD, Kim JJ, Devaraj S, Rodney GG, Erez A, Bryan NS, Nagamani SCS, Lee BH. Argininosuccinate lyase deficiency causes an endothelial-dependent form of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2018;103:276–87.

77 Kleijer WJ, Garritsen VH, van der Sterre ML, Berning C, Häberle J, Huijman JG. Prenatal diagnosis of citrullinemia and argininosuccinic aciduria: evidence for a transmission ratio distortion in citrullinemia. *Prenat Diagn.* 2006;26:242–7.

78 Therrell BL, Currier R, Lapidus D, Grimm M, Cederbaum SD. Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol Genet Metab.* 2017 Aug;121(4):308–313. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.003.

79 Sun A, Crombez EA, Wong D. Arginase Deficiency. 2004 Oct 21 [updated 2020 May 28]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.

80 Sin YY, Price PR, Ballantyne LL, Funk CD. Proof-of-concept gene editing for the murine model of inducible arginase-1 deficiency. *Sci Rep.* 2017;7:2585.

81 Waisbren SE, Gropman AL, Batshaw ML, et al. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:573–84.

82 Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, Ünal Ö, Coskun T, Weisfeld-Adams JD, Schragr NL, Scholl-Bürgi S, Schlune A, Donner MG, Hersberger M, Gemperle C, Riesner B, Ulmer H, Häberle J, Karall D. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:331–40.

83 Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015;47:1751–62.

84 Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome. 2012 May 31 [updated 2020 Feb 13]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.

85 Wild KT, Ganetzky RD, Yudkoff M, Ierardi-Curto L. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome causing severe neonatal hyperammonemia. *JIMD Rep.* 2019;44:103–7.

86 Guan HZ, Ding Y, Li DX, Dong H, Song JQ, Jin Y, Zhu ZJ, Sun LY, Yang YL. Clinical diagnosis and treatment of three cases with hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017;55:428–33.

87 Qadri SK, Ting TW, Lim JS, Jamuar SS. Milder form of urea cycle defect revisited: report and review of hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome diagnosed in a teenage girl presenting with recurrent encephalopathy. *Ann Acad Med Singapore.* 2016;45:563–6.

88 Ono H, Tamada T, Shigematsu Y. Lactate/pyruvate in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Pediatr Int.* 2018; 2018;60:762–4.

89 Silfverberg T, Sahlander F, Enlund M, Oscarson M, Hardstedt M. Late onset hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome - how web searching by the family solved unexplained unconsciousness: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12:274.

90 Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, Dionisi-Vici C. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:29.

91 Ho B, Mackenzie J, Walia J, Geraghty M, Smith G, Nedvidek J, Guerin A. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome in pregnancy: Considerations for management and review of the literature. *JIMD Rep.* 2019;46:28–34.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Кононец В.И. – старший преподаватель кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: micropaleontolog@yandex.kz, сот.тел. 8771-293-72-91; ORCID 0000-0002-4666-6794

Жармаханова Г.М. – PhD, руководитель кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: gmzh@list.ru, сот.тел. 8701-644-59-87; ORCID 0000-0003-1618-6041

Сырлыбаева Л.М. – старший преподаватель кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: humanawest@mail.ru, сот.тел. 8701-160-55-11; ORCID 0000-0002-6926-8668

Нурбаулина Э.Б. – к.м.н., и.о.доцента кафедры ВОП № 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: eleonora_71@bk.ru, сот.тел. 8701-989-84-10; ORCID 000-0003-0124-2848

Жусупова Ж.Т. – врач-неонатолог отделения патологии новорожденных ОПЦ г.Актобе Республика Казахстан, e-mail: tleuzhanna@mail.ru, сот.тел. 8701-7910795; ORCID 0000-0001-7024-9125

Саханова С.К. – д.м.н., руководитель Научно-практического центра НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: ssk1968@mail.ru, сот.тел. 8701-456-82-68; ORCID 0000-0001-9786-6326

Таутанова А.К. – научный сотрудник отдела научно-аналитической работы НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: nauka@zkm.kz, сот.тел. 8775-332-02-93; ORCID 0000-0001-8971-1455

Балмагамбетова С.К. – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: sau3567@gmail.com, сот.тел. 8701-705-579-4637; ORCID 0000-0003-4080-5383

Алынды: 04 Тамыз 2022 / Қабылданды: 1 қыркүйек 2022 / онлайн жарияланды: 25 қазан 2022
 УДК 616.28-008.14
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.38.52.005

Р.П. СУАТБАЕВА¹, А.А. ИМАНГАЛИЕВА¹, Қ.Б. ҚҰМАР², Р.М. ҚАСТЕЙ¹, М.М. БАРАНКУЛОВА¹, К.Е. ГВОЗДЫРЕВ¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

²Медициналық орталығы «Айболит», Алматы, Қазақстан

ЕСТУ АППАРАТЫНЫҢ ҚАЗАҚ ТІЛІНДЕ СӨЙЛЕУ АУДИОМЕТРИЯСЫН ТЕКСЕРУДІҢ МҮМКІНДІКТЕРІН ЗЕРТТЕУГЕ ШОЛУ

Түйін: зерттелетін мәселе бойынша әдебиет деректерін талдау негізінде есту қабілетін электроакустикалық түзету үрдісінде қолданылатын техникалық құралдардың жетілдірілуіне және аудиологиялық диагностиканың заманауи әдістерінің дамуына қарамастан әлі де көптеген шешілмеген мәселелер бар екенін атап өткен жөн. Әлемдік статистикаға сәйкес, есту аппараттарын пайдаланушылардың шамамен 20% ғана электроакустикалық түзету нәтижелеріне толығымен қамтамасыз етілген.

Түйінді сөздер: есту қабілетінің жоғалуы, дыбыс толқындары, аудиограмма, электроакустикалық есту коррекциясы.

Р.П. Суатбаева¹, А.А. Имангалиева¹, Қ.Б. Құмар²,
Р.М. Қастей¹, М.М. Баранкулова¹, К.Е. Гвоздырев¹

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

²Медицинский центр «Айболит», Алматы, Казахстан

R.P. Suatbayeva¹, A.A. Imangaliyeva¹, K.B. Kumar²,
R.M. Kastei¹, M.M. Barankulova¹, K.E. Gvozdyrev¹

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

²Medical center «Aybolit» Almaty, Kazakhstan

ОБЗОР ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ РЕЧЕВОЙ АУДИОМЕТРИИ НА КАЗАХСКОМ ЯЗЫКЕ В СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИИ

Резюме: на основании анализа литературных данных по исследуемой проблеме следует отметить, что, несмотря на совершенствование технических средств, применяемых в процессе электроакустической коррекции слуха, и развитие современных методов аудиологической диагностики, остается еще много нерешенных проблем. Согласно мировой статистике, только около 20% пользователей слуховых аппаратов полностью удовлетворены результатами электроакустической коррекции.

Ключевые слова: тугоухость, звуковые волны, аудиограмма, электроакустическая коррекция слуха.

REVIEW OF THE RESEARCH CAPABILITIES OF HEARING AID SPEECH AUDIOMETRY IN THE KAZAKH LANGUAGE

Resume: based on the analysis of literature data on the problem under study, it should be noted that, despite the improvement of the technical means used in the process of electroacoustic hearing correction and the development of modern methods of audiological diagnostics, there are still many unresolved problems. According to world statistics, only about 20% of hearing aid users are completely satisfied with the results of electroacoustic correction.

Key words: hearing loss, sound waves, audiogram, electroacoustic hearing correction.

Зерттеу өзектілігі: зерттеулерге сүйенсек, 2050 жылға қарай 900 миллионнан астам адам есту қабілетінің бұзылуынан зардап шегеді деген болжам бар.

Соңғы мәліметтер бойынша, Қазақстанда есту қабілеті нашар 16 мың адам бар. Өртүрлі дәрежедегі есту қабілетінің жоғалуы еңбекке қабілетті халықтың 20%-дан астамына әсер етеді, бұл мәселенің әлеуметтік маңызды-

лығын анықтайды. Психология тұрғысынан сөйлеу коммуникативті әрекеттің бір түрі болып табылады.

Сөйлеу арқылы бір адамның психологиясы мен тәжірибесі басқа адамдарға қолжетімді болады, оларды байытады, олардың дамуына және рұқсат етілгеннен әлдеқайда көп дәрежеде ықпал етеді. Бақылау және бейвербалды танымның басқа процестері: қабылдау, зейін,

елестету, есте сақтау және ойлау.

Сөйлеу механизмінің негізгі үш бөлігі бар: сөйлеуді қабылдау, оны жасау және «ішкі сөйлеу» деп аталатын орталық буын. Демек, сөйлеу күрделі әртүрлі анализаторлардың жұмысына негізделген психофизиологиялық процесс: есту, көру, тактильді және моторлы. Осының бәрі негізінде сөйлеу аудиометрия әдісінің пайда болуын алдын ала анықтады. арнайы электроакустикалық жабдықты пайдалану және ұсыну сөйлеудің түсініктілігін оның қарқындылығының әртүрлі деңгейлерінде пайызбен бағалау. Сөйлеу аудиометриясы жүйелілікті қамтамасыз етеді. Сөйлеу материалы мен дикциясы; қарқындылығын реттеу және жазу мүмкіндігі берілген сөздер; салыстырмалы бірліктерде (децибелдерде) есту қабілетінің жоғалуын анықтау; байланысты болатын сөйлеудің түсініктілігі дәрежесі бойынша есту функциясын сандық дыбыс анализаторының белгілі бір бөліктерінің бұзылуымен бағалау.

Есту қабілетінің жоғалуы жағдайларының 60% -дан астамы дыбысты қабылдау аппаратының зақымдануынан туындайтындықтан, сөйлеуді түсіну қабілетінің бұзылуына әкеліп соғатындықтан, дәрі-дәрмекпен емдеу қиын болғандықтан, есту қабілетін электроакустикалық түзету маңыздырақ болып келеді. Есту қабілетінің жеңіл, орташа және ауыр дәрежесі бар адамдар есту қабілетін жақсарту үшін есту аппараттарын пайдалана алады, ал есту қабілеті нашар адамдар кохлеарлы импланттардың пайдасын көре алады. Осы негізде жоғарыдағы мәселелер Қазақстанда белең алған зерттеуді қажет ететін тақырыптың өзектілігін арттыруда.

Зерттеу мақсаты: есту қабілетінің жоғалуының әртүрлі формаларында оның тиімділігін арттыру үшін электроакустикалық естуді түзетуге сараланған қазақ тілінде тәсілдерді әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Есту құралдарының тиімділігін бағалауда қазақ тіліндегі еркін дыбыс өрісіндегі дыбыссыз және шу фонында сөйлеу аудиометриясының тестін қолдану мүмкіндігін зерттеу.

2. Қазақ тілінде әзірлеу және еркін дыбыс өрісінде сөйлеу аудиометриясының экспресс-тестін тексеру.

Зерттеу материалдары мен әдістері: клиникалық, аудиологиялық, вербалды-коммуникативтік және статистикалық зерттеу әдістері қолданылды.

Зерттеу нәтижелері: Есту қабілетінің төмендеуі егде жастағы адамдарда жиі кездесетін созылмалы аурулардың бірі болып табылады. Артриттен кейін бұл мүгедектікке әкелетін екінші жағдай. Есту қабілетінің жоғалуы жас ұлғайған сайын жиі кездесетініне қарамастан, 20-40 жас аралығындағы ересектердің шамамен 12% есту қабілетінің айтарлықтай төмендеуіне ие және бұл көрсеткіш өсіп келе жатқан үрдіс екендігіне көз жеткізудеміз.

Көптеген сүтқоректілер түрлерінде және адамдарда жасқа байланысты есту қабілетінің жоғалуы (пресбикузия) есту шегінің жоғарылауымен, жоғары деңгейдегі дыбысты өңдеудің бұзылуымен және әсіресе шулы ортада сөйлеуді түсінудегі қиындықтармен сипатталады.

Үрдістің бастапқы патофизиологиясы белгісіз, бірақ жасқа байланысты есту қабілетінің жоғалуы – ішкі және сыртқы факторларды, соның ішінде генетикалық мутацияларды, кохлеяның бүйір қабырғасындағы жасушалық құрылымдардың деградациясын, жасқа байланысты есту қабілетінің жоғалуын қоса алғанда, жинақталған бұзылыс. жүйке нейрондары және сигналды өңдеу мен интерпретациялауға әсер ететін мидағы нейрондық өзгерістер. Сөйлеу аудиометриясы есту қабілетін бағалауда маңызды рөл атқарады, өйткені ол тыңдаушылардың күнделікті қарым-қатынас ортасында есту функциясын басқа естуді бағалау шараларына қарағанда дәлірек көрсете алады. Сөйлеуді қабылдау тестілері Батыс елдерінде ғасырдан астам уақыт бойы әзірленген және олар Солтүстік Америка мен Еуропада, сондай-ақ Австралияда жиі қолданылатын емшаралар болып табылады.

Тарих пен ғылыми прогрестің барысы сөйлеу аудиометриясына клиникалық және зерттеу аспектілері бойынша әсер етті. Тест материалдары буындар мен сөздерден фазалар мен сөйлемдерге дейін әзірленді және сынақ хаттамалары тыныштықта қарапайым сөйлеу стимуляторларын пайдаланудан шу кезінде есту тесттеріне дейін дамыды. Алғашқы жылдары сөйлеу аудиометриясының мақсаты ең алдымен телекоммуникациялық жүйелерді бағалау болды. Қазіргі таңда есту қабілеті бұзылған адамдар үшін сөйлеуді қабылдау қабілеттерін бағалау үшін сөйлеу тестілері жиі қолданылады.

Перифериялық есту патологиясының локализациясын диагностикалауға және есту қабілетін (орталық) өлшеуге көмектесумен қатар, естуді күшейту құрылғыларының дамуымен сөйлеу тестілері есту аппараты мен кохлеарлы имплантты қалпына келтіру нәтижелерін бағалау үшін де қолданылады.

Батыс елдерінің жақсы құжатталған сөйлеу тесті материалдарымен салыстырғанда, Қазақстанда бұл саланың дамуы біршама кешіктірілді. Материалдық стандарттаудың жоқтығы, көптеген қазақ диалект топтары немесе қазақ тілінде емес азшылық популяциялары үшін бірнеше сынақ нұсқалары және балаларға арналған тест материалдарының жеткіліксіздігі қазақша сөйлеу аудиометриясының дамуына кедергі келтірді.

Бұл шолу қазақша сөйлеу аудиометриясының материалын әзірлеудегі негізгі зерттеу кезеңдерін ұсынады. Әртүрлі шу жағдайларында есту аппаратын пайдаланушылардың сөйлеуді тану өнімділігін бағалаудағы қазақ матрицалық сөйлем сынағының тиімділігін талдауға бағытталған. Әдістері: екі жақты сенсорлық есту қабілетінің жоғалуы бар 20-дан 65 жасқа дейінгі (орташа 49,1±14 жас) 50 адамның сөйлеуді тану өнімділігі фон шуынсыз және құлаққаптармен қазақ матрицалық сөйлем сынағы арқылы шумен өлшенді.

Сонымен қатар, қатысушылардың сөйлеуді тану шегі матрицалық тест арқылы есту аппаратын киген кезде үш түрлі тыңдау жағдайында өлшенді, онда сөйлеу және шу ынталандыру фазалары тұрақты және құбылмалы шумен өзгертілді. Нәтижесінде сөйлеуді тану шектері барлық тыңдау жағдайларындағы тұрақты шуға қарағанда

өзгермелі шуды жақсырақ болды және бұл айырмашылық статистикалық маңызды болды ($p=0,02$).

Шудың екі түрінде де екі жақты есту аппаратын пайдаланушылардың ($n=31$) сөйлеуді тану шегі үш түрлі тыңдау жағдайында біржақты есту аппаратын пайдаланушыларға ($n=18$) қарағанда төмен (жақсы) болды, бірақ статистикалық маңызды айырмашылық болмады. ($p=0,67$). Есту аппараттары жоқ сөйлеуді тану шегі есту аппараттарымен алынғанға қарағанда статистикалық жоғары (нашар) болды ($p=0,001$). Есту аппараттарының матрицасы сөйлеуді тануды бағалауға арналған пайдалы есту аппаратын пайдаланушылардың деңгейіне сынақ болып табылады. Бұл жақсы матрицалық сөйлем сынақ деңгейлері екі жақты есту аппаратын пайдаланушыларда, біржақты естумен салыстырғанда шу және тыңдау жағдайлары әртүрлі деңгейде болды. Респондент науқастардың соңғы топтың сөйлеуді дыбысаралық айырмашылық белгілерін пайдалану арқылы шудың түсініктілігі екі жақты күшейтуді жақсарту алатынын көрсетті. Өйткені ауытқымалы шу күнделікті өмірде қоршаған орта дыбыстары пайдалы болуы мүмкін есту қабілеті бұзылған адамдардың сөйлеуді қабылдау дағдыларын бағалаудағы ақпаратты ұсынады. Сөйлеуді тану деңгейлерін пайдалану кеңістікті қабылдауды анықтау ыңғайлылықты қамтамасыз етеді. Есту аппараттарын пайдаланушылардың әртүрлі түрлерін клиникалық тексеру болып табылады. Жеке адамдар кездесетін маңызды мәселелердің бірі есту қабілетінің бұзылуымен - сөйлеудің бұзылуы шудағы қабылдау.

Сөйлеуді қабылдау дәрежесі фондық дыбысқа байланысты өзгеруі мүмкін, әсіресе оның уақытша және спектрлік сипаттамалары бойынша. Есту мәселелері, соның ішінде сөйлеуден анықтамаларды алу контекст, тіпті естуді күшейтетін құрылғылармен де, әсіресе шулы сияқты қиын тыңдау жағдайларында және реверберациялық орталарда сақталуы мүмкін. Сөйлеуді қамтитын тесттер фондық шудың әртүрлі түрлерін тану дағдылары болуы керек науқастардың алған пайдасын бағалау кезінде күрделі сигналдарды өңдеумен жабдықталған есту аппараттарынан алгоритмдер қолданылады. Әдебиеттерге сүйенсек әртүрлі әдістерді әртүрлі тілдерде сөйлеуді қабылдауды тексеру үшін және презентация пішімдері (соның ішінде аралық немесе үздіксіз күрделі шу) сипаттайды. Бағалау нәтижелері осы сынақтарда қолданылатын тіл немесе емшаралаға сәйкес өзгереді. Бұл матрица сияқты диагностикалық сынақтарды әзірлеуге сөйлем сынағы және шу сынағындағы есту, ол әртүрлі бейімделу әдістерін қолдану (шулы/шусыз жағдайлар) әкелді, және көптеген тілдерге қолайлы, өйткені олар үнемі пайдаланады. Бірдей синтаксистік құрылым - бұл сөйлем сынақтары тілдер үшін бірдей сөйлем құрау критерийлерін қамтамасыз ету лингвистикалық күрделілігі төмендігіне әкелді. Қолданылатын сөздік материал бұл тесттерде фонетикалық теңгерімді қосу үшін ортақ сөздер таңдалады. Тесттер жабық түрде немесе ашық жауап форматында және ана тілінде әрбір науқаста жүргізілуі мүмкін. Түрлі сөздерді пайдаланып, әртүрлі сөздер тізімдерін жа-

сауға болады. фондық шу (ол не сәйкес өзгереді немесе қолданылатын сөйлемдер бірдей жиілікті бөлуді сақтайды) матрица арқылы сөйлеуді тану ұпайларын анықтау сөйлем сынағы.

Тұрақты сөйлеу шуы және ауытқуы қол жеткізу үшін сүзгіленген сөйлеу шуының шудағы барабар өлшем дәлдігі әдістері әзірленді. Ауыспалы есту аппаратын бағалау үшін қолданылатын сүзгіленген сөйлеу шуы спецификациялар сөйлеуді бағалау үшін қайта өңделген есту қабілеті бар адамдардың қабылдау өнімділігі бұзылуы және қалыпты есту сезімталдығы болуы керек.

Қатысушылар дұрыс жауаптарды және сөйлеумен салыстыру құлаққаптармен тану ұпайлары пайызбен анықталды. Бейімделу процедурасы біздің зерттеуімізде артықшылық берілді, шу коэффициенті автоматты түрде және сынақ 0-мен басталды, өйткені ол сигналды анықтайды. Тұрақты 65 дБ дыбыс қысымындағы сигнал-шуыл қатынасы дБ деңгейі (SPL) есту аппараттарымен жүзеге асады. Қиындық деңгейі келесі сөйлем дұрыс түсінуге негізделген ағымдағы сөйлемдегі сөздердің 50% ұғынуға мүмкіндік береді. Осы зерттеуде жасанды шудың екі түрлі түрі (тұрақты және өзгермелі) қолданылды. Шудың бірінші түрі тұрақтысы бар сөйлемдер сияқты жиілік үлестірімі баршу (матрицалық шу).

Басқа шу ауытқиды, бұл сөйлеумен ұқсас спектрлік және уақытша сипаттамаларға ие және Халықаралық оңалту алқасында қолданылады. Аудиология (ICRA) . ICRA шуын жасау үшін төрт әр түрлі спикерлер мәтінді оқиды, үш жолақ (800 Гц төмен жиілік, 800–2400 Гц жолақ жиілігі және 2400 Гц жоғары өту) содан кейін сүзгіден өткізеді. Соңғы ICRA 5 шуын жасау үшін 100 Гц жоғары жиілікті сүзгі қолданылады. Жоғарыда атап өтілгендей, электроакустикалық түзетудің төмен әсері мүгедек науқастың есту қабылдауының спецификалық ерекшеліктерімен ғана емес, сонымен қатар есту аппаратының күшейту амплитудалық-жиілік сипаттамаларының қате таңдалуымен де байланысты болуы мүмкін.

Есту, есту рельефінің сипаттамаларына, жайлылық пен жағымсыз шекке байланысты жиілік диапазонының вариациялары үшін табиғи пайда мәндерін қамтамасыз ететін есту аппараты жиілік реакциясының параметрлерін есептеудің бірнеше формулалары бар.

Жалпы алғанда, EA (есту аппараты) белгіленген пайданың жиілік реакциясын есептеу критерийлері бүгінгі күні де ашық екенін мойындау керек. Дегенмен, EA-дағы амплитудалық-жиілік күшейту параметрлерін таңдау үшін қолданылатын әдіске қарамастан, аудиологтың негізгі міндеті қоршаған дыбыстарды ыңғайлы қабылдау болып табылады, олардың ең маңыздысы сөйлеу дыбыстары болып табылады.

Сенсорлық есту қабілетінің жоғалуы үшін сызықты емес күшейтумен баптау формулалары қолданылады, көбінесе соңғы формуланың әртүрлі нұсқалары қолданылады. Сызықты емес арматураларды қолданған кезде сөйлеу сигналын жақсы түсінуге және ыңғайлы анықтауға қол жеткізіледі, сонымен қатар ыңғайсыздық қаупі де төмендейді деп саналады. Binafon барлық кіріс сигнал дең-

гейлерінде жоғары және төмен жиіліктерде салыстырмалы түрде аз есуді қамтамасыз ететін BenaFit Comfort жаңа сызықтық емес кіріс күшейту формуласын әзірледі. Бұл формуланың негізгі идеологиясы әртүрлі акустикалық жағдайларда дыбыстарды ыңғайлы анықтауға жағдай жасау болып табылады.

Бұл зерттеудің мақсаттарының бірі ЕА орнату кезінде есту аппараттарының тиімділігін бағалау болды. NAL-NL1 және BenaFit Comfort формулалары негізінде конфигурацияланған ЕА пайдалану нәтижелерін салыстыру үшін 20-65жас аралығындағы 50 адам (орта жасы 43,7 жас) сынақтан өтті: СНS бар 24 ер және 26 әйел. Барлық емделушілерде ЕА қолдану тәжірибесі болған (ЕА-ны кемінде 5 жыл бойы киген).

Анамнезді жинап, оториноларингологиялық тексеруден кейін науқастар негізгі аудиологиялық тексеруден өтті, оның ішінде:

- 1) тон шегінің аудиометриясы;
- 2) табалдырықта жоғары сынақтар (дыбыстың динамикалық диапазонын анықтау, SISI сынағы);
- 3) есту түтігінің функционалдық жай-күйін бағалау үшін қосымша жүктеме сынақтарымен тимпанометрия;
- 4) Бір буынды сөздердің моноуральды түсініктілігін және сөздің жартысының бір құлақта, ал екінші жартысының екінші құлақта дәйекті түрде берілуімен бинууральды түсініктілігін бағалаумен ыңғайлы дыбыс деңгейіндегі бинууральды интерпритивті сөйлеу сынағы.

Естудің алынған аудиологиялық сипаттамаларын еске-

ре отырып, ЕА BenaFit компаниясының сандық құлақ артындағы арнасыз есту аппараттарының отбасынан таңдалды (ЕА - Chronos-5 және Inizia-3 пайдаланылды). Зерттеу барысында ЕА қолданушылары II-III дәрежелі екі жақты симметриялық сенсорлық есту қабілетінің жоғалуын бастан кешірді, оның аудиограммасының конфигурациясы біртіндеп төмендеді, дыбыс көлемінің жедел ұлғаюуы айқын құбылысы жоқ.

Зерттеуге қосудың басқа да аудиологиялық критерийлері: 15 -ге дейінгі бинууральды айырмашылық және 10 дБ-ден аспайтын ауа-сүйек аралығы. Зерттеуге қатысқан барлық науқастарда А типті тимпаногамма болды. Қысым сынамаларымен біріктірілген импедансметрияға сәйкес 5 адамда (10%) тубальды-тимпаникалық патологияның түрін және мұрын қуысы мен қатар жүретін аурулардың болуын ескере отырып, профилактикалық емдеу курсы қажет ететін тубероздық бұзылыстың белгілері анықталды. назофаринс. Бұл емделушілерде бүкіл зерттеу барысында есту түтіктерінің функционалды күйі бақыланды.

Қорытынды: қазақ матрицалық сөйлем сынағы пайдалы нәтиже беретіндіктен, бұл тест есту аппаратын пайдаланушыларды диагностикалауда, бақылауда және оңалтуды жоспарлауда қолданылуы мүмкін. Қазақша матрицалық сөйлем сынағы арқылы фон шуының ауытқуында сөйлеу сынағы жүргізілген кезде есту қабілеті нашар адамдар арасында айырмашылықтар болғанымен, біз сөйлеу түсініктілігі жақсырақ екенін байқауға болады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Banerjee, S. Hearing aids in the real world: typical automatic behavior of expansion, directionality, and noise management / S. Banerjee // Journal of the American Academy of Audiology. - 2011. - Vol. 22. - P. 34-48.
- 2 Banh, J. Age affects responses on the Speech, Spatial, and Qualities of Hearing Scale (SSQ) by adults with minimal audiometric loss / J. Banh, G. Singh, M.K. Pichora-Fuller // Journal of the American Academy of Audiology. - 2012. - Vol. 23 - P. 81-91.
- 3 Schirkyonyer, V.; Keilmann, A.; Harmuth, C.; Wachtlin, B.; Rader, T.; Bohnert, A. The new Mainz speech test for children 3–7 years old (MATCH). HNO 2020, 68, 43–49.
- 4 Munthuli, A.; Sirimujalin, P.; Tantibundhit, C.; Onsuwan, C.; Klangpornkun, N.; Kosawat, K. Constructing time phonetically balanced word recognition test in speech audiometry through large written corpora. In Proceedings of the 2014 17th Oriental Chapter of the International Committee for the Co-ordination and Standardization of Speech Databases and Assessment Techniques (COCOSDA), Phuket, Thailand, 10–12 September 2014; pp. 1–5.
- 5 Leung, W.K.; Jia, J.; Wu, Y.; Long, J.; Cai, L. THear: Development of a mobile multimodal audiometry application on a cross-platform framework. In Proceedings of the 2016 10th International Symposium on Chinese Spoken Language Processing (ISCSLP), Tianjin, China, 17–20 October 2016; pp. 1–5.
- 6 Wilson RH, Carnell CS, Cleghorn AL. The Words-in-Noise (WIN) test with multitalker babble and speech-spectrum noise maskers. J Am Acad Audiol 2007; 18: 522-9. [Crossref]
- 7 Ozimek E, Warzybok A, Kutzner DJJoia. Polish sentence matrix test for speech intelligibility measurement in noise. Int J Audiol 2010; 49: 444-54. [Crossref]
- 8 Jansen S, Luts H, Wagener KC, Kollmeier B, Del Rio M, Dauman R, et al. Comparison of three types of French speech-in-noise tests: A multi-center study. Int J Audiol 2012; 51: 164-73. [Crossref]
- 9 Kollmeier B, Warzybok A, Hochmuth S, Zokoll MA, Uslar V, Brand T, et al. The multilingual matrix test: Principles, applications, and comparison across languages: A review. Int J Audiol 2015; 54(Suppl2): 3-16. [Crossref]
- 10 Zokoll MA, Fidan D, Türkyılmaz D, Hochmuth S, Ergenç İ, Sennaroğlu G, et al. Development and evaluation of the Turkish matrix sentence test. Int J Audiol 2015; 54(Suppl2): 51-61. [Crossref]

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принесли равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Суатбаева Римма Петровна – ассистент кафедры оториноларингологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». г. Алматы, Толе Би 94. Врач оториноларинголог, сурдолог ID ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0935-9840>. rimgma77786@mail.ru, 87010232340

Имангалиева Асель Аскарровна – ассистент кафедры оториноларингологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». г. Алматы, Толе Би 94. Зав. отделением оториноларингологии ГКП на ПХВ «Алматинская многопрофильная клиническая больница, г. Алматы, ул. Демченко 83в. ID ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9865-3189>, asel2712@mail.ru, 87781171981

Құмар Қанат Бақытжанұлы – врач оториноларинголог-сурдолог высшей категории медицинского центра «Айболит», г. Актобе, ул. 101 стрелковая бригада 2. ID ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6986-5892>, kumarii@mail.ru, 87777600644

Баранкулова Молдир Мэлсовна – ассистент кафедры оториноларингологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». г. Алматы, Толе Би 94. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2658-285X>, home87.87@mail.ru

Гвоздырев Константин Евгеньевич – резидент 2 года кафедры оториноларингологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова». г. Алматы, Толе Би 94., ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5815-5505>, gvozd19941212@gmail.com

Получена: 18 августа / Принята: 14 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022

УДК 616.981.21

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.79.74.006

Г.Г. ШАЙМЕРДЕНОВА, Г.Н. АБУОВА

Кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Казахстан

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕМДЕСИВИР У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

Резюме: Пандемия COVID-19 привела к назначению множества лекарств без доказательной эффективности и без гарантии отсутствия долгосрочных эффектов на плод. Создание препарата основывалась на изучении исследований эффективности существующих противовирусных препаратов, которые могли бы ингибировать вирус SARS-CoV-2. Ранние положительные результаты противовирусного препарата Ремдесивира привели к его экстренному назначению беременным с COVID-19. Целью исследования является оценить эффективность применения препарата Ремдесивир у беременных с вероятным и подтвержденным диагнозом коронавирусная инфекция Covid -19. Проведен ретроспективный анализ 120 историй беременных с тяжелой и крайне тяжелой формой коронавирусной инфекцией Covid -19, поступивших в Городской инфекционный центр г. Шымкента в 2021-2022 г. Были исследованы 2 группы пациенток: основная - женщины, получавшие дополнительно к стандартной терапии в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц» препарат Ремдесивир в дозе 200 мг внутривенно в 1-й день, затем 100 мг внутривенно ежедневно, курс 5 дней; контрольная (2-ая группа) - пациентки, получавшие стандартную терапию в соответствии с вышеназванным протоколом. В каждой группе по 60 женщин. За основу критериев эффективности Ремдесивира у женщин в период гестации с COVID-19 были взяты: динамика нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля. По результатам нашего исследования было выявлено, что снижение температуры до нормальных показателей происходило в ранние сроки в контрольной группе (68%), нежели в основной. Далее, повышение показателя SpO₂ более 95% большинства пациенток наблюдалось на 3-4 день в основной группе (71%) и на 1-2 день в контрольной группе (43%). Показатель частоты дыхания (41,6%) и уменьшение субъективной одышки (66,6%) улучшались в основной группе позже 3 – дня. Таким образом, возрастная группа от 33 до 42 лет и срок от 22- 36 недель беременности являются факторами риска перехода в тяжелую форму заболевания; явной эффективности препарата проследить не удалось; противовирусный препарат продемонстрировал хорошую переносимость, не было случаев отмены.

Ключевые слова: COVID-19, беременные, противовирусный препарат, ретроспективное исследование.

Г. Г. Шаймерденова, Г. Н. Әбуова

Жұқпалы аурулар және дерматовенерология кафедрасы,
Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы,
Шымкент қ., Қазақстан

COVID-19 БАР ЖҰКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕ РЕМДЕСИВИР ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУДЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Түйін: COVID-19 пандемиясы дәлелді тиімділігі жоқ және ұрыққа ұзақ мерзімді әсер етпейтін көптеген дәрі-дәрмектерді тағайындауға әкелді. Препаратты құру SARS-CoV-2 вирусын тежейтін қолданыстағы вирусқа қарсы препараттардың тиімділігі туралы

G.G. Shaimerdenova, G.N. Abuova

Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology,
South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF REMDESIVIR IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

Resume: The COVID-19 pandemic has led to the prescribing of many medications without evidence-based efficacy and without a guarantee of the absence of long-term effects on the fetus. The creation of the drug was based on the study of studies on the effectiveness of existing antiviral drugs that could inhibit the SARS-CoV-2 virus.

зерттеулерді зерттеуге негізделген. Ремдесивир вирусқа қарсы препаратының алғашқы оң нәтижелері оны COVID-19 бар жүкті әйелдерге шұғыл тағайындауға әкелді. Зерттеудің мақсаты ықтимал және расталған Covid -19 коронавирустық инфекциясы диагнозы бар жүкті әйелдерде Ремдесивир препаратын қолданудың тиімділігін бағалау болып табылады.

2021-2022 жылдары Шымкент қаласының қалалық инфекциялық орталығына түскен Covid -19 коронавирустық инфекциясы ауыр және өте ауыр жүкті әйелдердің 120 оқиғасына ретроспективті талдау жүргізілді. Пациенттердің 2 тобы зерттелді: негізгі - "жүкті әйелдерде, босанатын әйелдерде COVID-19 Коронавирустық инфекциясы" диагностикасы мен емдеудің клиникалық хаттамасына сәйкес стандартты терапияға қосымша қабылдаған әйелдер ремдесивир препараты 1-ші күні көктамыр ішіне 200 мг дозада, содан кейін күн сайын 100 мг көктамыр ішіне, курс 5 күн; БАҚЫЛАУ (2-ші топ) - жоғарыда аталған хаттамаға сәйкес стандартты ем қабылдаған пациенттер. Әр топта 60 әйел бар. COVID-19 гестациясы кезінде әйелдердегі Ремдесивирдің тиімділік критерийлерінің негізі ретінде мыналар алынды: температураның қалыпқа келу динамикасы, тыныс алу жиілігінің көрсеткішінің жақсаруы, ентігудің, жөтелдің субъективті төмендеуі. 2021-2022 жылдары Шымкент қаласының қалалық инфекциялық орталығына түскен Covid -19 коронавирустық инфекциясы ауыр және өте ауыр жүкті әйелдердің 120 оқиғасына ретроспективті талдау жүргізілді. Пациенттердің 2 тобы зерттелді: негізгі - "жүкті әйелдерде, босанатын әйелдерде COVID-19 Коронавирустық инфекциясы" диагностикасы мен емдеудің клиникалық хаттамасына сәйкес стандартты терапияға қосымша қабылдаған әйелдер ремдесивир препараты 1-ші күні көктамыр ішіне 200 мг дозада, содан кейін күн сайын 100 мг көктамыр ішіне, курс 5 күн; БАҚЫЛАУ (2-ші топ) - жоғарыда аталған хаттамаға сәйкес стандартты ем қабылдаған пациенттер. Әр топта 60 әйел бар. COVID-19 гестациясы кезінде әйелдердегі Ремдесивирдің тиімділік критерийлерінің негізі ретінде мыналар алынды: температураның қалыпқа келу динамикасы, тыныс алу жиілігінің көрсеткішінің жақсаруы, ентігудің, жөтелдің субъективті төмендеуі. Біздің зерттеу нәтижелері бойынша температураның қалыпты көрсеткіштерге дейін төмендеуі бақылау тобында (68%) негізгі көрсеткіштерге қарағанда ерте кезеңдерде болғандығы анықталды. Әрі қарай, пациенттердің көпшілігінің 95% - дан астамы негізгі топта 3-4 күн (71%) және бақылау тобында 1-2 күн (43%) байқалды. Тыныс алу жиілігінің көрсеткіші (41,6%) және субъективті ентігудің төмендеуі (66,6%) негізгі топта 3 күннен кейін жақсарды. Осылайша, 33 - тен 42 жасқа дейінгі жас тобы және жүктіліктің 22-ден 36 аптасына дейінгі кезең аурудың ауыр түріне өтудің қауіп факторлары болып табылады; препараттың айқын тиімділігін байқау мүмкін болмады; вирусқа қарсы препарат жақсы төзімділікті көрсетті, тоқтату жағдайлары болған жоқ. **Түйін сөздер:** COVID-19, жүкті, вирусқа қарсы, ретроспективті зерттеу.

Введение. На 1 июня 2022 года в мире было зарегистрировано 534 млн. случаев коронавирусной инфекции COVID-19, в Республике Казахстан – 1,4 млн. случаев, из которых летальных исходов в мире - 6,31 млн. слу-

Early positive results of the antiviral drug Remdesivir led to its emergency administration to pregnant women with COVID-19. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of Remdesivir in pregnant women with a probable and confirmed diagnosis of Covid - 19 coronavirus infection. A retrospective analysis of 120 histories of pregnant women with severe and extremely severe form of Covid-19 coronavirus infection admitted to the Shymkent City Infection Center in 2021-2022 was carried out. 2 groups of patients were examined: the main group were women who received in addition to standard therapy in accordance with the Clinical Protocol of Diagnosis and Treatment "COVID-19 Coronavirus infection in pregnant women, women in labor the drug Remdesivir at a dose of 200 mg intravenously on day 1, then 100 mg intravenously daily, a course of 5 days; control (2nd group) – patients who received standard therapy in accordance with the above protocol. There are 60 women in each group. The criteria for the effectiveness of Remdesivir in women during gestation with COVID-19 were based on: the dynamics of temperature normalization, improvement in respiratory rate, subjective reduction of shortness of breath, cough. According to the results of our study, it was revealed that the temperature decrease to normal indicators occurred at an early date in the control group (68%), rather than in the main one. Further, an increase in the SPO₂ index of more than 95% of the majority of patients was observed on day 3-4 in the main group (71%) and on day 1-2 in the control group (43%). Respiratory rate index (41.6%) and reduction of subjective shortness of breath (66.6%) improved in the main group after 3 days. Thus, the age group from 33 to 42 years and the period from 22 to 36 weeks of pregnancy are risk factors for the transition to a severe form of the disease; it was not possible to trace the apparent effectiveness of the drug; the antiviral drug demonstrated good tolerability, there were no cases of withdrawal.

Keywords: COVID-19, pregnant women, antiviral drug, retrospective study.

чаев, и в нашей стране - 19 тысяч 16 случаев. По городу Шымкенту за период 2020-2022 годы всего было зарегистрировано 38 тысяч 149 случаев, из которых 1646 беременных: 2020 год-537, 2021 год- 892, 2022 год - 217

женщин [1,2]. Тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19 у женщин в период гестации обусловлено самим процессом вынашивания ребенка. С 5 августа 2021 года беременным в качестве этиотропного препарата назначается Ремдесивир внутривенно по схеме 200 мг в 1-ый день, затем 100 мг ежедневно, курс 5 дней. Ремдесивир — противовирусный препарат, ингибирующий репликацию вируса SARS-CoV-2 [3]. Препарат рекомендуется к применению на основании данных международного опыта, а также результатов, полученных на группе взрослых пациентов учеными Республики Казахстан [3, 19]. Данное лекарство входит в лист назначения решением врачебного консилиума, при условии, когда потенциальная польза препарата превышает потенциальные риски для пациента. Показаниями для назначения Ремдесивира являются: тяжелое течение COVID-19, наличие факторов риска прогрессирования, кислорода (инсуффляция, высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ), сроки до 12-14 дней от начала заболевания [3]. В данном исследовании будет оценена эффективность противовирусного препарата Ремдесивир у беременных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекцией COVID-19.

Цель исследования. Оценить эффективность применения препарата Ремдесивир у беременных с вероятным и подтвержденным диагнозом коронавирусная инфекция Covid -19 .

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 120 историй беременных с тяжелой и крайне тяжелой формой коронавирусной инфекцией, поступивших в Городской инфекционный центр г. Шымкента в 2021-2022 г. Критерии включения: наличие у беременных подтвержденных и вероятных случаев коронавирусной инфекции, тяжелое и крайне тяжелое течение, применение препарата Ремдесивир в качестве этиотропно-

го лечения. Критерии исключения из исследования: беременность без коронавирусной инфекции Covid -19, легкая и средняя степень тяжести заболевания у беременных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Были использованы методы описательной статистики, анализ номинальных переменных (критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера).

Результаты и обсуждение. Были исследованы 2 группы пациенток: основная - женщины, получавшие дополнительно к стандартной терапии в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц» препарат Ремдесивир в дозе 200 мг внутривенно в 1-й день, затем 100 мг внутривенно ежедневно, курс 5 дней; контрольная (2-ая группа) - пациентки, получавшие стандартную терапию в соответствии с вышеуказанным протоколом. В каждой группе по 60 женщин. Возраст госпитализированных пациенток варьировал от 18 до 42 лет. Средний возраст составил 29,1 лет. При сравнении групп с терапией Ремдесивир и без него в зависимости от возраста пациенток были получены статистически значимые различия ($p=0,019$). Возрастная группа от 33 до 42 лет в основной группе встречалась чаще по сравнению с контрольной ($p=0,036$). Отмечалась связь средней тесноты ($V = 0,250$). Как видно из рисунка 1 большинство женщин в контрольной группе были в сроке беременности 21-30 недель (38,3%), 31-36 недель (33,3%), всего 71,6%. Также как и в группе сравнения: 70% приходится на срок 21-36 недель. Паритет беременности не был статистически значимым ($p>0,05$). Однако, было установлено, что наиболее часто возникают показания для назначения Ремдесивир при наличии 5 и более беременностей (26,6%), а при наличии 4 и более беременностей – 43,2%, что подтверж-

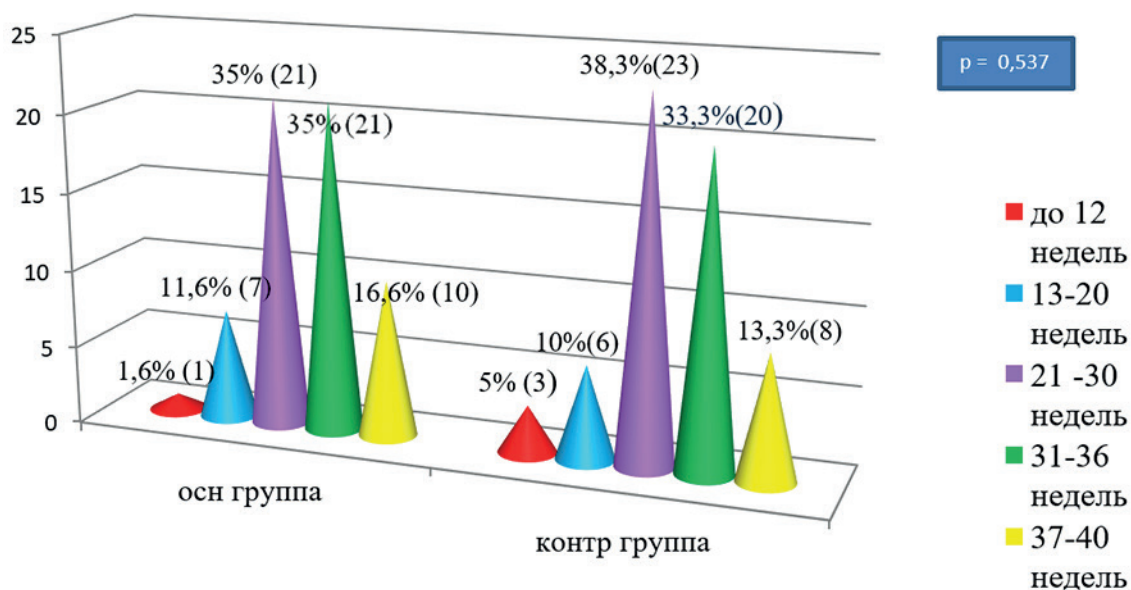


Рисунок 1 - Распределение госпитализированных женщин в зависимости от сроков гестации

дает более тяжелое течение COVID-19 у многорожавших (Таблица 1). Тогда как в контрольной группе чаще нуждались в назначении Ремдесивир первородящие (26,6%). Сопутствующие экстрагенитальные заболевания являются неблагоприятным фоном для течения беременности и родов. Болезни сердечно-сосудистой системы регистрируются у 7,5% беременных, заболевания почек у 5-6%, сахарный диабет у 1-2%, заболевания желудочно-кишечного тракта у 1-3% [4]. При этом даже артериальная гипертония легкой формы приводит к осложнению течения беременности и родов в 2 раза: увеличивается риск преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, эклампсии, коагулопатических кровотечений [4]. По данным ВОЗ бронхиальная астма входит в число данным наиболее часто встречающихся хронических болезней (1 - 8%), приводящая к гестозам (46.8%), угрозе прерывания беременности (27.7%), фетоплацентарной недостаточности (53.2%) [4]. Структура экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах представлена в таблице 2.

При сравнении основной и контрольной групп в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний получены статистически значимые различия у пациенток, имеющих в анамнезе заболевания органов дыхания и заболевания желудочно-кишечного тракта ($p=0,041$ и $0,036$ соответственно). При этом, заболевания органов дыхания встречались чаще в контрольной группе, а заболевания желудочно-кишечного тракта в основной. В качестве критериев эффективности лечения Ремдесивиром у беременных с COVID-19 нами оценива-

лись: сроки нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля, головной боли, снижение ломоты в теле, снижение боли в груди.

Как видно из рисунка 2, нормализация температуры тела в контрольной группе в 1-2 дни произошла у 68% беременных, что связано с менее тяжелым течением COVID-19 у данной группы пациенток. В основной группе нормализация температуры происходила в более поздние сроки: у 28% исследуемых - позже 3 дня от начала терапии Ремдесивиром, максимальный длительный срок лихорадки на фоне лечения Ремдесивиром в основной группе - составил 6 дней, что в свою очередь демонстрирует тяжесть заболевания у исследуемой группы пациенток.

Диаграмма 3 показывает повышение показателя SpO_2 более 95% на фоне проводимого лечения и отмену на 1-2 день оксигенотерапии в основной группе в 71% происходило до 4 дня от начала этиотропной терапии Ремдесивиром в 10% случаев, и только 68% случаев на 7-8 день после начала терапии. В контрольной группе необходимость назначения оксигенотерапии в связи с улучшением SpO_2 более 95% происходило в 43% случаев в 1-ый день, в 38% на 3-4 день, в 15%-5-6 день; 4% - на 7-8 день от начала терапии. Тогда как в контрольной группе их число не превышало 38 человек (63,3%) (Рисунок 3).

При оценке динамики показателя частоты дыхания в исследуемых группах нами было установлено, что у 22 женщин (36,6%), нормализация ЧД происходило на 3 день от начала лечения Ремдесивиром, у 25 женщин

Таблица 1 - Паритет беременности

Какая по счету беременность	Основная N=60		Контрольная N=60		P
	Абс.	%	Абс.	%	
1	7	11,6	16	26,6	0,111
2	15	25	8	13,3	
3	13	21,6	13	21,6	
4	10	16,6	8	13,3	
5 и более	16	26,6	15	25	

Таблица 2 – Сопутствующие экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа n=60		Контрольная группа n=60		P
	Абс.число	M±m%	Абс.число	M±m%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6	20±1,3	4	13,3±1	0,892
Заболевания органов дыхания	1	3,3±0,5	7	23±1,4	0,041*
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	20±1,3	1	3,3±0,5	0,036*
Заболевания мочевыделительной системы	16	53±1,5	12	40±1,4	0,753
Заболевания нервной системы	1	3,3±0,5	3	10±0,9	0,664
Анемия	40	70±1,2	42	76±1,9	0,243

* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

(41,6%)- позже 3 дня от начала терапии (Рисунок 4).

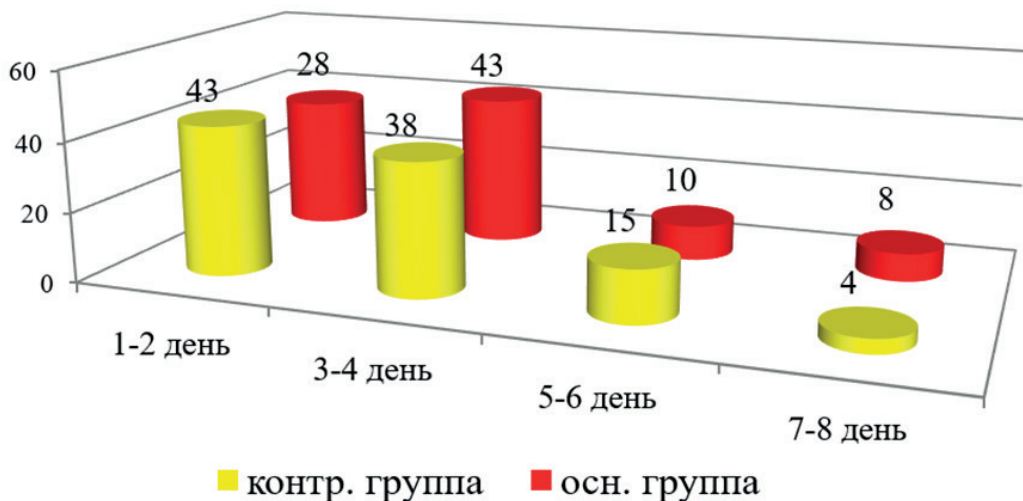


Рисунок 2 - Динамика нормализации температуры

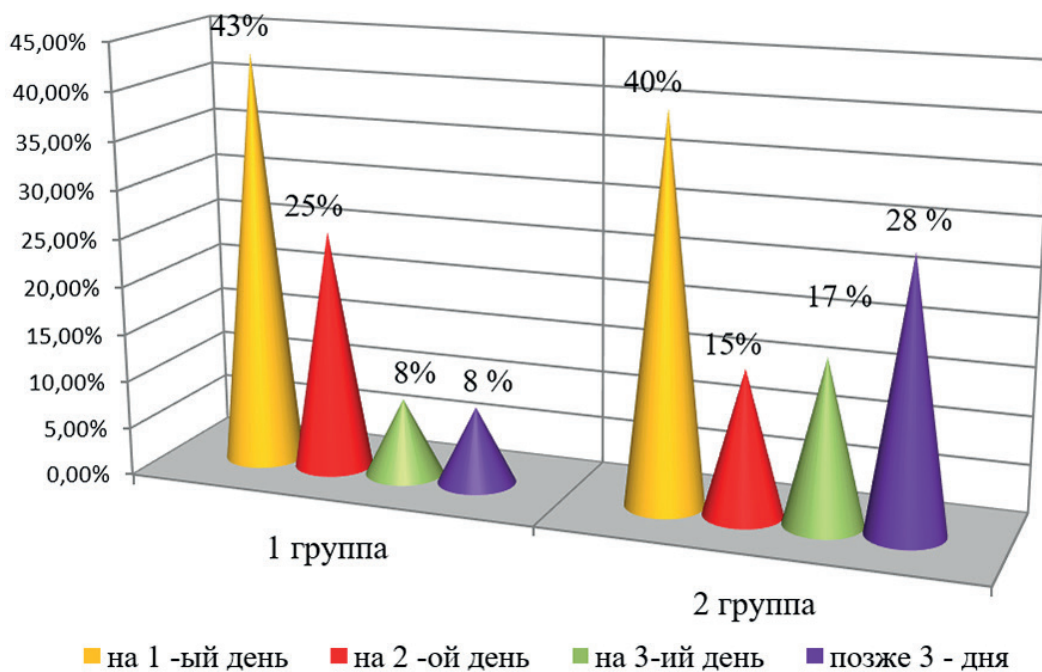


Рисунок 3 - Динамика повышения показателя SpO₂ более 95%

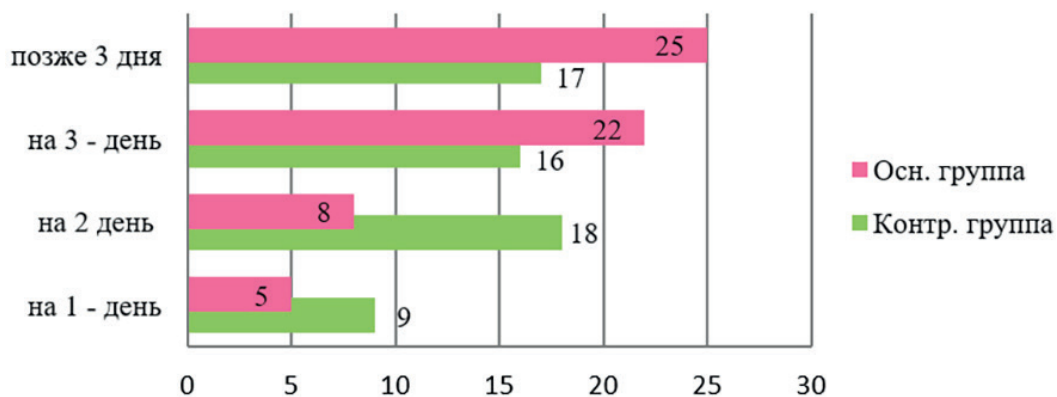


Рисунок 4 - Динамика улучшения показателя ЧД

В основной группе субъективное ощущение одышки прекратилось на 2 день у 4 беременных (6,6%), на 3 день – у 11 беременных (18,3%), позже 3 дня – у 40 беременных (66,6%).

Женщины в основной группе при лечении Ремдесивиром не имели побочных эффектов, возможных согласно инструкции к препарату, такие как сыпь, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор. Также не были зарегистрированы нежелательные явления. В нашей практике не наблюдались случаи отмены препарата Ремдесивир, беременные хорошо переносили препарат.

Обсуждение. Согласно данным различных авторов беременные женщины с COVID-19 склонны к развитию тяжелого поражения органов дыхания по сравнению с небеременными женщинами [5,6]. Причиной этому являются: ослабленная иммунная система, увеличение концентрации циркулирующих провоспалительных медиаторов и повышенный риск тромбоэмболии [6,7]. Кроме того, коронавирусная инфекция во время беременности может привести к преэклампсии, преждевременным родам и мертворождению, чаще всего пациенток с тяжелым течением COVID-19 [6,7]. Сложность клинического ведения и медикаментозного лечения беременных с COVID-19 у беременных связан с риском возможных тератогенных эффектов лекарств [6,7]. Во время пандемии COVID-19 были назначены множество лекарств без доказательной эффективности и без гарантии отсутствия долгосрочных эффектов на плод [6]. Разработка препаратов для этиотропного лечения – процесс длительностью на несколько лет. Создание препарата основывалась на изучении исследований эффективности существующих противовирусных препаратов, которые могли бы быть эффективны на вирус SARS-CoV-2 [8-12]. Был назначен Ремдесивир как решение. Ранние положительные ре-

зультаты этого противовирусного препарата привели к его экстренному назначению беременным с COVID-19 [13-20]. Для включения в международные рекомендации для лечения COVID-19 необходимы дальнейшие исследования для оценки его эффективности и безопасности у пациентов с COVID-19 [13-20].

За основу критериев эффективности Ремдесивира у женщин в период гестации с COVID-19 были взяты: динамика нормализации температуры, улучшение показателя частоты дыхания, субъективное уменьшение одышки, кашля. По результатам нашего исследования было выявлено, что снижение температуры до нормальных показателей происходило в ранние сроки в контрольной группе (68%), нежели в основной. Далее, повышение показателя SpO₂ более 95% большего количества пациенток наблюдалось на 3-4 день в основной группе (71%) и на 1-2 день в контрольной группе (43%). Показатель частоты дыхания (41,6%) и уменьшение субъективной одышки (66,6%) улучшались в основной группе позже 3- дня. Женщины в основной группе при лечении Ремдесивиром не имели побочных эффектов, такие как сыпь, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, потливость, тремор. Также не были зарегистрированы нежелательные реакции. В нашей практике не наблюдались случаев отмены. Беременные хорошо перенесли препарат.

Выводы.

- 1) Возрастная группа от 33 до 42 лет и срок от 22- 36 недель беременности являются факторами риска перехода в тяжелую форму заболевания.
- 2) Явной эффективности препарата проследить не удалось.
- 3) Противовирусный препарат продемонстрировал хорошую переносимость, не было случаев отмены.

Улучшение показателя субъективной одышки

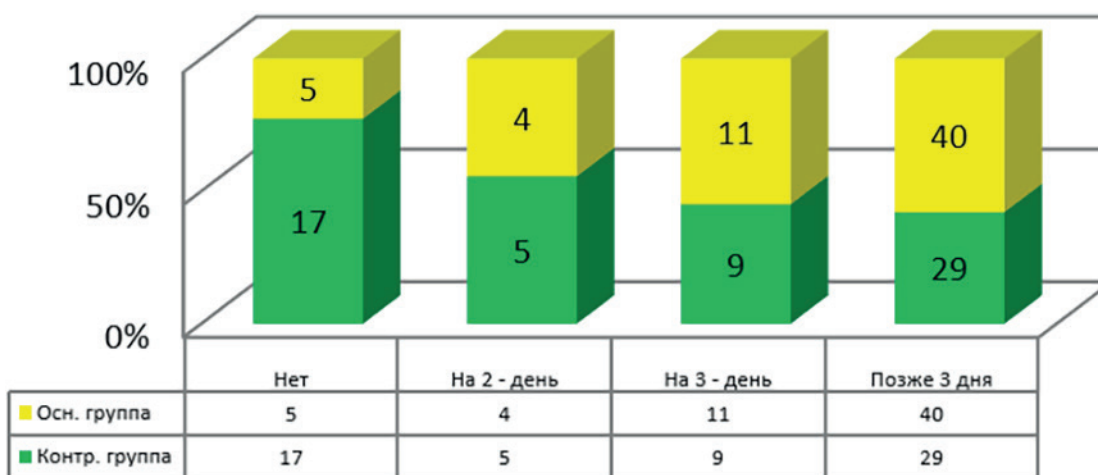


Рисунок 5 - Динамика улучшения показателя одышки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> 16.07.2022
- 2 Данные комитета по санитарно-эпидемиологическому контролю города Шымкента, 2022г.
- 3 Клинический протокол диагностики и лечения Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц от 5 августа 2021 года. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-50-44/press-reliz/2365-press-reliz> 16.07.2022
- 4 <https://oxy-center.ru/stati/patsientam/ekstragenitalnaya-patologiya-i-beremennost/> 16.07.2022
- 5 Poon LC, Yang H, Lee JCS, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, Chen D, Prefumo F. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 May;55(5):700-708. doi: 10.1002/uog.22013. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32160345; PMCID: PMC7228229.
- 6 Vitiello A, Ferrara F, Zovi A, Trama U, Boccellino M. Pregnancy and COVID-19, focus on vaccine and pharmacological treatment. *J Reprod Immunol.* 2022 Jun;151:103630. doi: 10.1016/j.jri.2022.103630. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35483212; PMCID: PMC9023094.
- 7 H. Chen, J. Guo, C. Wang, F. Luo, X. Yu, W. Zhang, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records *Lancet*, 395 (10226) (2020), pp. 809-815.
- 8 Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K. and Yuan S. Genomic characterization of the 2019 novel human pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 221-36.
- 9 Naqvi A.A.T., Fatima K., Mohammad T., Fatima U., Singh I.K. and Singh A.: Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach // *BiochimBiophysActaMol Basis Dis* 2020; 1866(10): 165878.
- 10 Naqvi A.A.T., Fatima K., Mohammad T., Fatima U., Singh I.K. and Singh A.: Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach // *BiochimBiophysActaMol Basis Dis* 2020; 1866(10): 165878.
- 11 Chen Y., Liu Q. and Guo D.: Emerging coronaviruses: Genome structure, replication and pathogenesis // *J Med Virol* 2020; 92(4): 418-23.
- 12 Fung T.S. and Liu D.X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction // *Annu Rev Microbiol* 2019; 73: 529-57.
- 13 Awadhesh Kumar Singh, Akriti Singh, Ritu Singh, AnoopMisra Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies // *Diabetes MetabSyndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):641-648.
- 14 Sarah C J Jorgensen, RaziehKebriaei, Linda D Dresser Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19 // *Pharmacotherapy.* 2020 Jul;40(7):659-671
- 15 Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E. and Castagna A.: Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 // *N Engl J Med.* 2020; 382(24): 2327-36. 36.
- 16 Goldman J.D., Lye D.CB., Hui D.S., Marks K.M., Bruno R. and Montejano R.: Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 // *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1827-37.
- 17 Yang K: What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions // *ClinTranslSci* 2020; 13(5): 842-4.
- 18 Cao Y.C., Deng Q.X. and Dai S.X.: Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence // *Travel Med Infect Dis* 2020; 35: 101647.
- 19 Giniyat A.G., Kulzhanova Sh. A., Tuleshova G.T., Konkayeva M.E., Smagulova Z. K., Beisenbieva N.Ye., Utegenova A.M., Turebaeva G.O., Nurakhmetova G.A., Bolatov A. Clinical efficacy of the antiviral drug remdesivir in the comprehensive treatment of patients with COVID-19 // *NaukaiZdravookhranenie[Science & Healthcare].* 2021, 3 (Vol.23), pp. 6-15. doi 10.34689/SH.2021.23.3.001
- 20 Shaimerdenova G.G., Abuova G.N., Zhumabekova S.Zh., Kaldybekova Zh.S. Clinic of COVID-19 in pregnant women. Principles of treatment in infectious disease hospitals of Shymkent. // *Aktualnyeproblemyteoreticheskoyklinicheskoymeditsiny.* – 2021; 1: 59-62.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Шаймерденова Гулбану Ганикызы: докторант 2 года обучения, кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская Медицинская Академия; gulbanu1008@mail.ru, г.Шымкент, Казахстан, 87478470680

<https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

Абуова Гульжан Наркеновна, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская Медицинская Академия, г.Шымкент, Казахстан

<http://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Получена: 12 сентября / Принята: 3 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
 УДК 618.3-06
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.24.10.007

А.К. АЯЗБЕКОВ¹, Г.Д. БЕРКИНБАЕВ², Р.Г. НУРХАСИМОВА¹, Н.А. ЯКОВЛЕВА²,
 А.М. КУРМАНОВА³, А.Б. АЯЗБЕКОВА¹, А.С. АНДАБАСОВА⁴

¹Медицинский факультет МКТУ имени Х.А.Ясауи, г. Туркестан, Казахстан

²ТОО «Экосервис-С», г. Алматы, Казахстан

³Школа медицины КазНУ имени Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

⁴ГКП на ПХВ «Кентауская городская поликлиника», г. Кентау, Казахстан

РЕПРОДУКТИВНОЕ И СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНАХ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме: Интенсивное опустынивание, устойчивые необратимые процессы деградации окружающей природной среды приводят к ухудшению условий жизни и росту заболеваемости людей. Проведен ретроспективный анализ соматического здоровья и репродуктивной функции женщин фертильного возраста, проживающих на территории Туркестанской области.

В экологически неблагоприятной зоне (г. Кентау и прилегающих к нему населенных пунктах) за последние 30 лет (1989-2019) отмечен высокий уровень экстрагенитальной патологии у беременных, с максимальным уровнем среди городских женщин г. Кентау (1226,2 + 21,166 на 1000 жен.) в период с 2000-2004 гг. За последние 15 лет наблюдается рост показателя экстрагенитальной патологии среди сельских женщин экологически неблагоприятной зоны с максимальным значением в 2010-2014 гг. (1174,9+18,074).

За последние 10 лет в предкризисной зоне Туркестанской области также отмечен высокий уровень экстрагенитальной патологии - данный показатель в г. Туркестан в 3,5 раза выше, а в сельской местности предкризисной зоны - в 2,3 раза, чем в г. Ленгер.

Таким образом, в экологически неблагоприятных зонах Туркестанской области (г. Кентау и прилегающих к нему населенных пунктах) и предкризисных зонах (г. Туркестан и прилегающих к нему населенных пунктах) уровень частоты экстрагенитальной патологии высокий, что требует принятия комплекса мероприятий, включающих медико-социальные меры поддержки, направленных на повышение уровня репродуктивного здоровья, оздоровление женщин фертильного возраста и повышение демографического потенциала.

А.К. Аязбеков¹, Г.Д. Беркинбаев², Р.Г. Нурхасимова¹,
 Н.А. Яковлева², А.М. Курманова³, А.Б. Аязбекова¹,
 А.С. Андабасова⁴

¹Қ.А.Ясауи атындағы ХҚТУ Медицина факультеті. Түркістан

²«Экосервис-С» ЖШС

³Аль-Фараби атындағы ҚазҰУ Медицина мектебі

⁴ШЖҚ «Кентау қалалық емханасы» МКҚК

A.K. Ayazbekov¹, G.D. Berkinbaev², R.G. Nurkhasimova¹,
 N.A. Yakovleva², A.M. Kurmanova³, A.B. Ayazbekova¹,
 A.S. Andabasova⁴

¹Medical Faculty of the IKTU named after H.A. Yasawi. Turkestan

²«Ecoservice-S» LLP

³School of Medicine of KazNU named after Al-Farabi

⁴SUC "Kentaу City Polyclinic"

ТУРКІСТАН ОБЛЫСЫНЫҢ ЭКОЛОГИЯЛЫҚ ҚОЛАЙСЫЗ АЙМАҚТАРЫНДАҒЫ ТУУ ЖАСЫНДАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДІҢ СОМАТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ РЕПРОДУКТИВТІ ДЕНСАУЛЫҒЫ

REPRODUCTIVE AND SOMATIC HEALTH OF WOMEN OF FERTILE AGE IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE REGIONS OF TURKESTAN REGION

Түйін: Халықтың өмір сүру орта жағдайының нашарлауы, шөлейттену, табиғаттың қайтымсыз деградациялану процесстері, аурушандықтың артуы жаңа әлеуметтік-экономикалық және экологиялық жағдайлар туындауына алып келді, аталған жағдай өз кезегінде экологиялық қолайсыз аймақтарда тұратын халықты әлеуметтік тұрғыдан қорғайтын, заңды түрде реттелетін ше-

Resume: Intensive desertification and persistent irreversible processes of environmental degradation, deterioration of living conditions, and an increase in morbidity have caused new socio-economic and environmental situations that require legislative solutions and legal regulation of social protection measures for the population living in ecologically unfavorable areas. A retrospective analysis of vi-

шімдерді талап етеді. Түркістан облысының, Кентау қаласының және оның маңайындағы тұрғын елдердің туу жасындағы әйелдердің соматикалық денсаулығы және репродуктивті қызметінің хал жағдайын алғашқы тіркеу құжаттары, статистикалық мәліметтері арқылы ретроспективті талданды. Талдау барысында алынған мәлімет Кентау қаласы және маңайындағы тұрғын аумақтарды экстрагениталдық патологияның кеңінен таралғандығын көрсетеді, ең жоғарғы деңгей қала тұрғындары аралығында 2000 жылмен 2004 жылдарда тіркелген (1000 әйелге шаққанда 1226,2 + 21,166), ары қарай көрсеткіш жоғары бола тұра төмендеу тенденциясымен (1000 әйелге шаққанда 2015-2019 г. - 521,4. + 20,689.) орын алған. Қазіргі таңда Кентау қаласының жүкті әйелдерінің жартысынан көбінің анамнезінде экстрагениталды патология анықталған. Соматикалық статустың және репродуктивті қызметтің ауытқу бұзылыстары тұрып жатқан территорияның экологиялық қолайсыздығын көрсететін қосымша көрсеткіш ретінде қарастырылады.

Түйін сөздер: Экология, соматикалық статус, репродуктивті қызмет, туу жасындағы әйел.

Актуальность. Термин «экология» впервые был предложен немецким зоологом Э. Геккелем в 1866 г., который дал следующее определение этой науке: «Это познание экономики природы, одновременное исследование всех взаимоотношений живого с органическими и неорганическими компонентами среды, включая непременно неантагонистические и антагонистические взаимоотношения растений и животных, контактирующих друг с другом». В настоящее время большинство исследователей считает, что экология - это наука, изучающая отношения живых организмов между собой и окружающей средой, или наука, изучающая условия существования живых организмов, взаимосвязи между средой, в которой они обитают [3,4,5].

Аральская проблема, как крупнейшая экологическая катастрофа планеты, приобрела острейший характер. Исходя из этого постановлением Верховного Совета Республики Казахстан от 18 января 1992 года «О неотложных мерах по коренному преобразованию условий проживания населения Приаралья», казахстанская часть Приаралья объявлена зоной экологического бедствия. Интенсивное опустынивание и устойчивые необратимые процессы деградации окружающей природной среды, ухудшение условий жизни, рост заболеваемости вызвали новые социально-экономические и экологические ситуации, требующие законодательного решения и правового регулирования мер социальной защиты населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах. Согласно Закона Республики Казахстан «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье» [1]

Согласно статье 5 указанного закона. Зона экологического предкризисного состояния характеризуется как:

1. Основными критериями определения границ зоны

ecological of somatic health and reproductive function of women living in the territory of the Turkestan region, the city of Kentau, settlements adjacent to the city was carried out, based on retrospective data from primary records, official statistics.

The data obtained indicates a significant spread among women in Kentau city. extragenital pathology, the maximum level among urban women was recorded in the period from 2000 to 2004 (1226.2 + 21.166 per 1000 women), then it tended to decrease, while remaining quite high (2015-2019 - 521, 4. + 20.689 per 1000 women). That is, at present, more than half of pregnant women in Kentau have a history of extragenital pathologies. Violations of the somatic status and reproductive function of women are additional medical and demographic indicators for assessing the environmental situation of the territory.

Keywords: Ecology, somatic status, reproductive function, women of childbearing age

экологического предкризисного состояния являются: устойчивый рост заболеваемости населения, имеющий причинную связь с экологическим кризисным состоянием;

устойчивое превышение нормативов предельно-допустимых концентраций загрязняющих веществ в окружающей природной среде;

сокращение количественного видового состава экосистем и падение их биопродуктивности не менее чем на 50 процентов;

обмеление водных объектов, превышающее средне-многолетние колебания.

2. В зону экологического предкризисного состояния входят территории Арысского (в том числе город Арысь), Отрарского, Сузакского, Чардаринского районов, города Туркестана и сельских округов Шага, Жана-Икан, Ески Икан, Ушкайык, Иассы, Орангай, Карашык, Жуинек, Бабайкорган, Шорнак, Жибек жолы, Майдантау города Кентау Туркестанская область является одной из шести экологически неблагополучных регионов Казахстана. Рост объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, в основном, связан с развитием строительства, увеличением количества автотранспорта, плохим качеством автомобильного топлива, несоблюдением стандартов охраны окружающей среды, нерешенными вопросами утилизации отходов производства и потребления.

В Туркестанской области выделяют условно 3 географических района с точки зрения экологических индексов:

1. Территория экологического предкризисного состояния – повышенное содержание радионуклеидов в объектах природной среды, и, в первую очередь, в подземных водах.

2. Территория мощного техногенного воздействия.

г. Кентау – зоны повышенного загрязнения почвы тяжелыми металлами.

г. Шымкент – главную обеспокоенность вызывают почвы, пораженные свинцом, цинком и мышьяком в концентрациях в 10 раз превышающих ПДК. Это затрагивает большие пространства и, в частности, территории, отводимые под выращивание овощных культур.

3. Остальная территория области находится под умеренным антропогенным воздействием [2].

Согласно результатам комплексной оценки атмосферного воздуха, питьевой воды, радиации и почвы полученных в ходе реализации проекта «Комплексная оценка состояния окружающей среды и здоровья населения города Кентау и прилегающих поселков» основными источниками загрязнения атмосферного воздуха в Кентау летом являются автотранспорт, неисправные канализационные сети (по сероводороду) и предприятия, расположенные на промышленных площадках. В зимний период к ним добавляются Кентауская ТЭЦ-5 и частный сектор, отапливаемый твердым топливом. Питьевая вода: основными источниками водоснабжения Кентау являются Миргалимсайское месторождение, уч. Байылдыр (скважинный и родниковый), уч. шахты «Центральная», Биресек-Кантагинское месторождение, уч. Биресек. Превышение нормативов в питьевой воде в основном наблюдается по жесткости, общей минерализации и железу. Превышения варьируются от 1,1 до 4 предельно допустимой концентрации (ПДК) и связаны с природным геохимическим фоном региона. Превышения нормативов выявлены и по бактериологическим показателям в Кентау, селах Карнак, Шаштобе, Байылдыр и Кушата. В целом полученные результаты позволяют оценить качество питьевой воды как относительно удовлетворительное, но следует обратить особое внимание на превышение бактериальных показателей на очистных сооружениях Кентау и села Карнак.

Почва: практически на всей территории Кентау концентрация свинца в почве превышает предельно допустимые нормы. Отмечены и локальные аномальные зоны с интенсивностью от 10 до 100 ПДК. Основным источником загрязнения является промышленная деятельность в прошлом. Загрязнение почвы в Кентау, селах Хантаги и Байылдыр изменяется на различных участках от допустимого до умеренно опасного и опасного уровня.

Радиационная обстановка: в целом радиационная обстановка стабильная, не превышает нормативных показателей, по этим характеристикам ситуация на обследуемой территории оценивается как относительно удовлетворительная. Однако при проведении гамма-съемки была обнаружена одна радиационная аномалия. Согласно процедуре вся информация об этой зоне передана в компетентные органы. Обнаруженной радиационной аномалии необходимо уделить особое внимание.

Цель исследования: совершенствование оказания медико-социальной помощи женщинам фертильного возраста на основании комплексной оценки соматического статуса и нарушений репродуктивной функции женщин фертильного возраста, в экологически неблагоприятных регионах области.

Материалы и методы. В рамках реализации проекта «Комплексная оценка состояния окружающей среды и здоровья населения города Кентау и прилегающих поселков» был проведен ретроспективный анализ нарушений соматического здоровья и репродуктивной функции женщин фертильного возраста, проживающих на территории Туркестанской области, г. Кентау, населенных пунктов прилегающих к городу, основанная на ретроспективных данных документов первичного учета, материалах официальной статистики. Сравнение полученных результатов оценки проводилось с аналогичными показателями по фоновой территории (г. Ленгер, Толебийский район Туркестанской области). На фоновой территории, обладающей аналогичными социально-экономическими условиями с г.а. Кентау, отсутствуют негативные факторы окружающей среды.

В качестве территории сравнения выступали также г. Туркестан и с. Орангай, относящиеся к зоне экологического предкризиса, согласно Закону Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-ХІІ О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье.

Оценка частоты нарушений репродуктивной функции женщин, проживающих на территории г.Кентау и прилегающих населенных пунктов, г.Туркестан, г.Ленгер, основана на данных ретроспективного анализа историй родов. Глубина сбора информации было определена наличием архивных данных на отдельных территориях (г. Кентау и прилегающие населенные пункты – с 1989 по 2019 (30 лет), г. Ленгер (2011-2019г.г. (8 лет), г. Туркестан (2011-2019г.г. (8 лет). Для оценки ежегодных показателей по каждому региону произведен анализ 100 историй родов, выбранных в случайном порядке. Всего было обработано более 10 000 историй родов. Сравнительный анализ выраженности показателей на различных территориях проведен за период с 2011 по 2019г.г. Учитывая возможную специфику состояния здоровья между городским и сельским населением, было сформировано несколько групп для анализа: г.Кентау (городское население), населенные пункты, прилегающие к г. Кентау (сельское население), г. Кентау и населенные пункты, прилегающие к Кентау (все население г.а. Кентау), г. Ленгер (фоновая территория, городское население), г. Туркестан (территория сравнения, городское население), с. Орангай и населенные пункты, прилегающие к г. Туркестан (территория сравнения, сельское население), г. Туркестан, с. Орангай и населенные пункты, прилегающие к г. Туркестан (территория сравнения, все население).

Результаты и обсуждение. Репродуктивный анамнез. Согласно литературным данным, возраст и репродуктивный анамнез играют важнейшую роль в исходе беременности и родов, состоянии здоровья новорожденного [6,7,8]. Сведения о возрасте женщин, количестве беременностей и количестве родов (в среднем за 2011-2019 г.г.) приведены в таблице №1. . Возраст и репродуктивный анамнез играют важнейшую роль в исходе беременности и родов, состоянии здоровья новорожденного [6,7,8].

Как видно из таблицы 1, во всех изучаемых группах и подгруппах средний возраст матерей составляет 27,3-27,8 лет, максимальный - 57 лет (населенные пункты, прилегающие к г. Кентау), минимальный -16 лет (населенные пункты, прилегающие к г. Кентау, г. Туркестан), возрастной коридор родов - 41 год фертильности (16-57 лет).

Количество предшествующих беременностей и родов на одну женщину по группам исследования представлено на рисунках 1 и 2.

Среднее число беременностей на одну женщину приходится от 2,7 на территории г. Кентау до 3 на территории г. Ленгер. Максимальное число беременностей на одну женщину равно 11 на всех изучаемых территориях, за исключением населенных пунктов, прилегающих к г. Кентау и г. Ленгер, где показатель равен 10. Количество предшествующих родов несколько меньше, чем число беременностей, средний уровень на одну женщину практически на всех территориях равен 2,6, исключение составляет г. Кентау – 2,4 родов на 1 женщину. Максимальное число родов, равное 9, имеет место на территории г. Ленгер и в с. Орангай и населенных пунктах, прилегающих к г. Туркестан. Количество беременностей и родов в среднем 2,8 и 2,6 соответственно. Представленная информация свидетельствует о том, что женщины основной группы (г. Кентау, населенные пункты, прилегающие к г. Кентау) и сравнительной группы (г. Ленгер, г. Туркестан, с. Орангай и населенные пункты, прилегающие к г. Туркестан) имеют в целом сходный репродуктивный анам-

Таблица 1 - Возраст женщин, количество беременностей и количестве родов (в среднем за 2011-2019 г.г.)

Показатель	1 группа (экологически неблагоприятные зоны)			2 группа (предкризисные зоны)			
	Всего	1а (г. Кентау)	1в (село)	Всего	2а (г. Ленгер)	2б (г. Туркестан)	2в (с. Орангай)
	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)	M±m (ДИ)
Возраст матери, лет	27,3±0,115 (16-57)	27,3±0,161 (17-46)	27,4±0,163 (16-57)	27,3±0,129 (16-47)	27,8±0,161 (16-47)	27,4±0,176 (16-47)	27,3±0,189 (17-43)
Количество беременностей	2,8±0,036 (1-11)	2,7±0,051 (1-11)	2,9±0,051 (1-10)	2,9±0,043 (1-11)	3±0,051 (1-10)	2,9±0,059 (1-11)	2,9±0,062 (1-11)
Количество родов	2,5±0,03 (1-7)	2,4±0,041 (1-7)	2,6±0,044 (1-7)	2,6±0,037 (1-9)	2,6±0,043 (1-9)	2,6±0,05 (1-8)	2,6±0,053 (1-9)

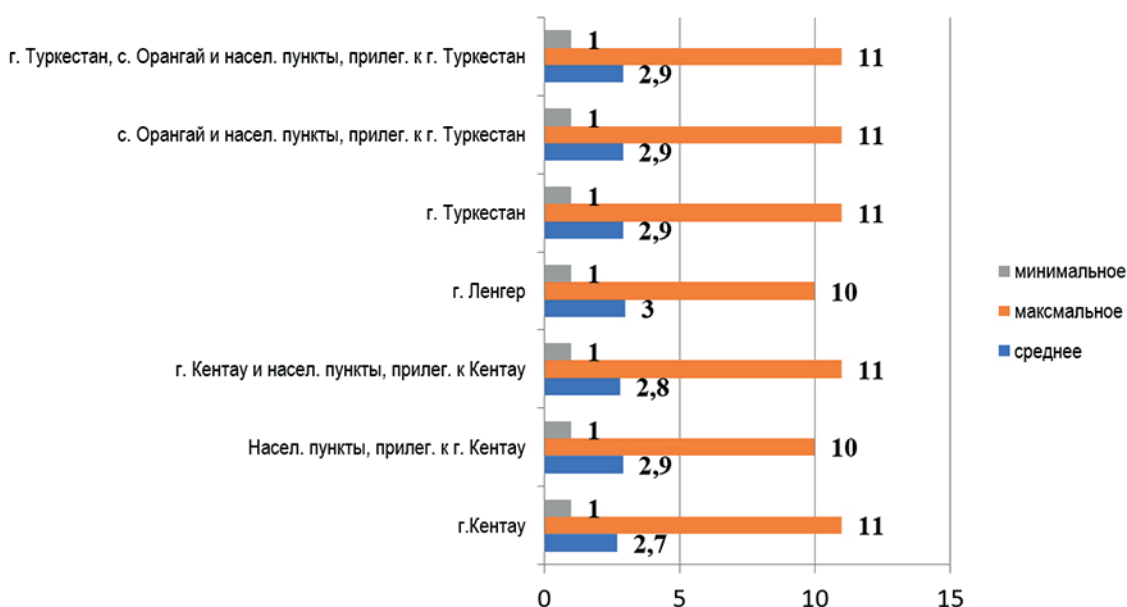


Рисунок 1 - Количество предшествующих беременностей на одну женщину по группам исследования в среднем за 2011- 2019 гг.

нез, свойственный регионам с высокой рождаемостью. Экстрагенитальная патология. Течение беременности на фоне экстрагенитальной патологии характеризуется не только высокой частотой гестационных осложнений, но и высокой материнской и перинатальной смертностью. В настоящее время в структуре материнской смертности соматические заболевания занимают первое место. Развитие дисфункциональных состояний у новорожденных детей связано с состоянием здоровья беременных женщин. Причинно-значимые факторы негативно влияют на перинатальные исходы, вызывают срыв процесса адаптации и развитие патологических состояний у новорожденных в раннем неонатальном периоде [9, 10, 11].

На рисунке №3 представлена динамика изменения частоты регистрации за последние 30 лет (1989 -2019г.) экстрагенитальной патологии (все причины) у беременных женщин, проживающих на территории г. Кентау и прилегающих к нему населенных пунктов.

Представленная информация свидетельствует о значительном распространении среди женщин Кентауской г.а. экстрагенитальной патологии, максимальный уровень среди городских женщин был зафиксирован в период с 2000 по 2004 годы (1226,2 + 21,166 на 1000 жен.), далее он имел тенденцию к снижению, оставаясь при этом достаточно высоким (2015-2019 г.- 521,4. + 20,689 на 1000 жен.).

То есть, в настоящее время более половины беременных женщин г. Кентау имеют в анамнезе наличие экстрагенитальных патологий.

Показатель частоты экстрагенитальной патологии среди сельских женщин, проживающих в населенных пунктах, прилегающих к г. Кентау, не имеет выраженного тренда, максимальный показатель был зарегистрирован в период с 2010 по 2014 гг. (1174,9+18,074).

По усредненным за последние три пятилетних периода показатель распространенности экстрагениталь-

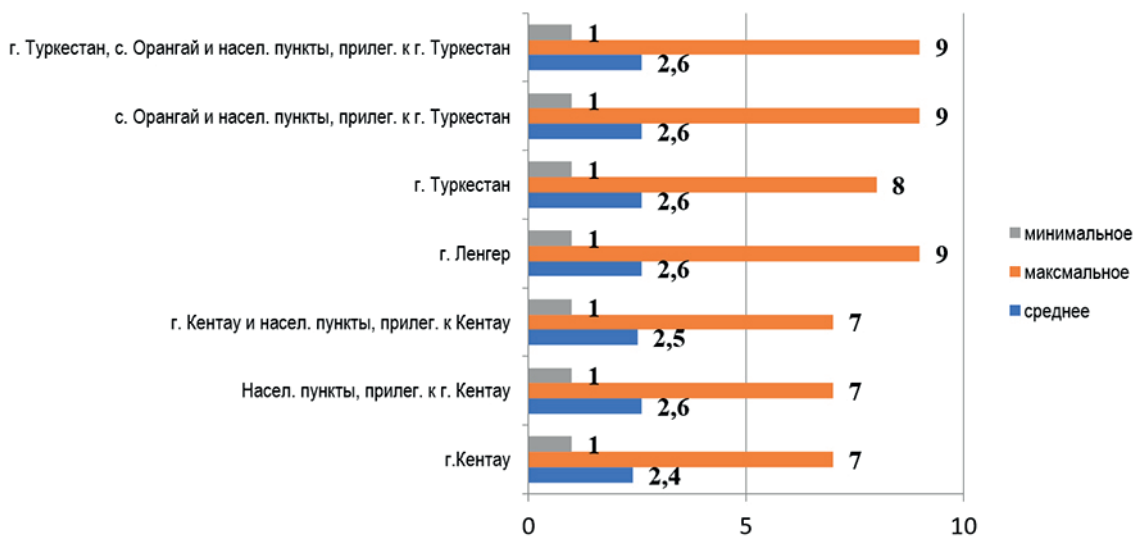


Рисунок 2 - Количество предшествующих родов на одну женщину по группам исследования в среднем за 2011-2019 гг.

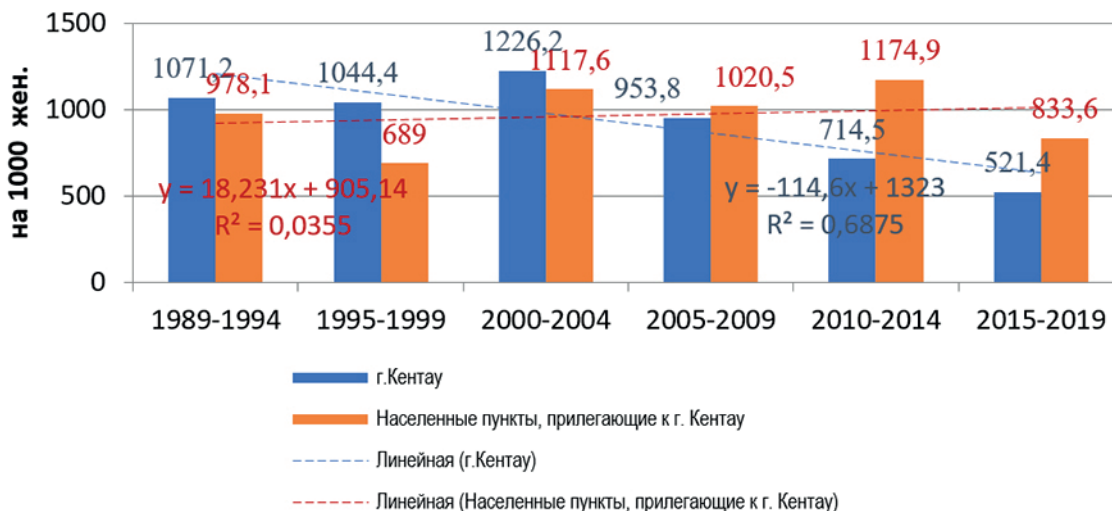


Рисунок 3 - Частота регистрации за период с 1989г. по 2019г. экстрагенитальной патологии (все причины) у беременных женщин, проживающих на территории г. Кентау и прилегающих к нему населенных пунктов

ной патологии среди сельских женщин стабильно превышает аналогичный показатель среди городского населения Кентауской г.а. (рисунок №3).

Средние показатели частоты экстрагенитальной патологии у беременных основной и сравнительной групп за период с 2011 по 2019 годы представлены в таблице 2.

Следует отметить, что за последние 10 лет в предкризисной зоне Туркестанской области также отмечен высокий уровень экстрагенитальной патологии. В г. Туркестан данный показатель составляет 1138,6 на 1000 женщин, что в 3,5 раза выше, чем в г. Ленгер (322,2 на 1000 женщин). В сельской местности предкризисной зоны уровень экстрагенитальной патологии выше в 2,3 раза (762,2 против 322,2 на 1000 женщин). Установлено, что показатель экстрагенитальной патологии среди городских женщин основной группы (г. Кентау) превышает аналогичный показатель среди женщин группы сравнения (г. Ленгер) в 1,9 раз; а по-

казатель частоты экстрагенитальной патологии среди сельских женщин основной группы превышает аналогичный показатель среди женщин сельского населения сравнительной группы, в 1,2 раза (рисунок 4).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют, что во всех изучаемых группах и подгруппах средний возраст матерей составляет 27,3-27,8 лет, а количество беременностей и родов в среднем 2,8 и 2,6 соответственно. Несмотря на имеющиеся проблемы социального и медицинского характера, отмечается значительный демографический вклад женщин указанных регионов Туркестанской области. В процесс воспроизводства населения вовлечены не только женщины фертильного возраста, а также имеются индивидуумы вышедшие с возраста фертильности, а также юные родильницы, которые формируют группу особого риска осложненного течения беременности и родов, и требующие индивидуального наблюдения и более тщательного антенатального ухода.

Таблица 2 - Показатель частоты экстрагенитальной патологии в анамнезе (все причины) у беременных основной и сравнительной групп (за 2011-2019 гг, на 1000 жен.)

Исследуемые группы	Экстрагенитальная патология		
	P	±m	Макс
1 - основная группа	788,2	8,903	1360,2
1а – город (г. Кентау)	624,2*	14,94	1136,8
1в – сельское население	951,7**	6,603	1579,8
2 - сравнительная группа	950,6	5,104	1102,4
2а - г. Ленгер	322,2	14,259	535,5
2б - г. Туркестан	1138,6	13,226	1350
2в - сельское население	762,2	14,191	919,2
Регион	P	±m	Макс
г.Кентау	624,2	14,94	1136,8
Населенные пункты, прилегающие к г. Кентау	951,7	6,603	1579,8
г. Кентау, населенные пункты, прилегающие к г. Кентау	788,2	8,903	1360,2
г. Ленгер	322,2	14,259	535,5
г. Туркестан	1138,6	13,226	1350
с. Орангай и населенные пункты, прилегающие к г. Туркестан	762,2	14,191	919,2
г. Туркестан, с. Орангай и населенные пункты, прилегающие к г. Туркестан	950,6	5,104	1102,4



Рисунок 4 - Уровень распространения экстрагенитальной патологии (все причины) среди беременных женщин, проживающих на территории Кентауской г.а., г. Ленгер, г. Туркестан, с. Орангай и населенных пунктов, прилегающих к г. Туркестан (в среднем за 2011-2019гг., на 1000 жен.)

Изучение показателя экстрагенитальной патологии (все причины) у беременных показало, что в экологически неблагоприятной зоне (г. Кентау и прилегающих к нему населенных пунктах) за последние 30 лет (1989-2019) этот показатель был достаточно высоким, с максимальным уровнем среди городских женщин (1226,2 + 21,166 на 1000 жен.) в период с 2000 по 2004 гг. с тенденцией к снижению в 2015-2019 гг. (521,4. + 20,689 на 1000 жен.). За последние три пятилетних периода наблюдается рост показателя экстрагенитальной патологии среди сельских женщин экологически неблагоприятной зоны с максимальным значением в период с 2010 по 2014 гг. (1174,9+18,074), что превышает аналогичный показатель среди городского населения.

За последние 10 лет в предкризисной зоне Туркестанской области также отмечен высокий уровень экстрагенитальной патологии - данный показатель в г. Туркестан в 3,5 раза выше, а в сельской местности предкризисной зоны - в 2,3 раза, чем в г. Ленгер.

Таким образом, в экологически неблагоприятных зонах Туркестанской области (г. Кентау и прилегающих к нему населенных пунктах) и предкризисных зонах (г. Туркестан и прилегающих к нему населенных пунктах) уровень частоты экстрагенитальной патологии высокий, что требует принятия комплекса мероприятий, включающих медико-социальные меры поддержки, направленных на повышение уровня репродуктивного здоровья, оздоровление женщин фертильного возраста и повышение демографического потенциала.

Выводы: Нарушения соматического статуса и репродуктивной функции женщин являются дополнительными медико-демографическими показателями для оценки экологической обстановки территории. На территории Кентауской г.а. должен быть реализован комплекс мероприятий включающих медико-социальные меры поддержки, направленных на повышение уровня репродуктивного здоровья, оздоровление женщин фертильного возраста и повышение демографического потенциала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Закон Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-XII
- О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье
- 2 Салимбаева Р.А. Экологические проблемы Южного Казахстана и их влияние на строительство экономического пояса вдоль нового шелкового пути // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. – № 12-6. – С. 1105-1108; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8093>
- 3 Рахманин Ю.А., Бобровницкий И.П. Научные основы формирования нового профилактического направления - медицина окружающей среды. В Кн.: Материалы XII Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей «Российская гигиена — развивая традиции, устремляемся в будущее». М.; 2017; 1: 815-27.
- 4 Ларионова Т.К., Ахмадеева Э.Н., Магжанова С.А., Каримова Л.К., Хамидуллина Э.М., Яхина М.Р. Влияние загрязнения среды обитания тяжелыми металлами на состояние здоровья матери и новорожденного. Здравоохранение Башкортостана. 1999; 3: 133138.
- 5 Рафикова Л.М., Хуснарязанова Р.Ф. Влияние производственной среды на нормальную микрофлору организма работниц свиноводческого комплекса. Гуманитарные и естественнонаучные аспекты современной экологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа; 2006: 91-93.
- 6 Влияние температурных волн на здоровье населения в городах северо-западного региона России / Б.А. Ревич, Д.А. Шапошников, О.А. Анисимов, М.А. Белолуцкая // Проблемы прогнозирования. - 2019. - Т. 3, № 174. - С. 127-134.
- 7 Попова А.Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации // Здоровье населения и среда обитания. - 2014. - Т. 251, № 2. - С. 4-7.
- 8 Новиков С.М., Фокин М.В., Унгуряну Т.Н. Актуальные вопросы методологии и развития доказательной оценки риска здоровью населения при воздействии химических веществ // Гигиена и санитария. - 2016. - Т. 95, № 8. -С. 711-716.
- 9 World Health Organization . Climate change [website]. Accessed September 27, 2021. https://www.who.int/health-topics/climate-change#tab=tab_1
- 10 Kettel B. Women, health and the environment. Soc Sci Med. 1996 May;42(10):1367-79. doi: 10.1016/0277-9536(95)00285-5. PMID: 8735893.
- 11 Munch S. The women's health movement: making policy, 1970-1995. Soc Work Health Care. 2006;43(1):17-32. doi: 10.1300/J010v43n01_02. PMID: 16723333.

REFERENCES

- 1 Law of the Republic of Kazakhstan dated June 30, 1992 No. 1468-XII On the social protection of citizens affected by an environmental disaster in the Aral Sea region
- 2 Salimbaeva R.A. Environmental problems of South Kazakhstan and their impact on the construction of the economic belt along the new silk road // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015. - No. 12-6. - S. 1105-1108; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8093>
- 3 Rakhmanin Yu.A., Bobrovniksky I.P. Scientific basis for the formation of a new preventive direction - environmental medicine. In: Proceedings of the XII All-Russian Congress of Hygienists and Sanitary Doctors "Russian Hygiene - Developing Traditions, We Aim for the Future". M.; 2017; 1:815-27.
- 4 Larionova T.K., Akhmadeeva E.N., Magzhanova S.A., Karimova L.K., Khamidullina E.M., Yakhina M.R. Impact of environmental pollution with heavy metals on the health of mother and newborn. Health care of Bashkortostan. 1999; 3:133138.
- 5 Rafikova L.M., Khusnarizanova R.F. Influence of the production environment on the normal microflora of the body of workers in the pig-breeding complex. Humanitarian and natural science aspects of modern ecology. Materials of the All-Russian scientific-practical conference. Ufa; 2006: 91-93.
- 6 Influence of temperature waves on the health of the population in the cities of the northwestern region of Russia / B.A. Revich, D.A. Shaposhnikov, O.A. Anisimov, M.A. Belolutskaia // Problems of Forecasting. - 2019. - V. 3, No. 174. - S. 127-134.
- 7 Popova A.Yu. Strategic priorities of the Russian Federation in the field of ecology from the standpoint of preserving the health of the nation // Population health and habitat. - 2014. - T. 251, No. 2. - S. 4-7.
- 8 Novikov S.M., Fokin M.V., Unguryanu T.N. Topical issues of methodology and development of evidence-based risk assessment for public health under the influence of chemicals // Hygiene and Sanitation. - 2016. - T. 95, No. 8. -S. 711-716.
- 9 World Health Organization . Climate change [website]. Accessed September 27, 2021. https://www.who.int/health-topics/climate-change#tab=tab_1
- 10 Kettel B. Women, health and the environment. Soc Sci Med. 1996 May;42(10):1367-79. doi: 10.1016/0277-9536(95)00285-5. PMID: 8735893.
- 11 Munch S. The women's health movement: making policy, 1970-1995. Soc Work Health Care. 2006;43(1):17-32. doi: 10.1300/J010v43n01_02. PMID: 16723333.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Аязбеков Ардак Керимханович, PhD, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г.Туркестан, 87022552404, ardak1981@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>

Нурхасимова Раушан Габбасовна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, gaushan.nurkhasimova@ayu.edu.kz <https://orcid.org/0000-0003-1485-4572>

Курманова Алмагуль Медеубаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинических специальностей Казахского Национального Университета имени Аль-Фараби. г. Алматы РК, alm_kurmanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1859-3903>

Аязбекова Алима Батыровна, ассистент кафедры специальных дисциплин, Международный Казахско-Турецкий университет имени Ахмеда Ясави, г. Туркестан, alima.ayazbekova@ayu.edu.kz <https://orcid.org/0000-0003-4292-0908>

Беркинбаев Галым Джуманазарович, кандидат биологических наук, директор ТОО «ЭКОСЕРВИС-С», Алматы, nat_alb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0039-6909>

Яковлева Наталья Альбиновна, доктор медицинских наук, директор департамента науки и аналитических исследований ТОО «ЭКОСЕРВИС-С», nat_alb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1101-9543>

Андабасова Алия Сагидуллатовна, заместитель руководителя ГКП на ПХВ «Кентауская городская поликлиника», г.Кентау, andabasova.aliya@mail.ru

Получена: 11 июля / Принята: 1 августа / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616.12-007-053.1-053.2
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.85.13.008

Л.М.НУРЛЫБАЙ¹, Г.И. САРСЕНБАЕВА², Г.Т. ТАШЕНОВА³

¹Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан

³НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

РОЛЬ БРОНХО-ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗВИТИИ ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Актуальность. В настоящее время, несмотря на бурное развитие диагностических и лечебных возможностей медицины, актуальность развития легочной гипертензии у новорожденных остается высокой. Высокая легочная гипертензия (ВЛГ) занимает одно из ведущих мест в структуре смертности и инвалидизации у детей неонатального возраста.

Цель. Изучить причины и структуру высокой легочной гипертензии у новорожденных детей с целью улучшения тактики оказания медицинской помощи.

Материал и методы. В работу включены результаты обследования 30 новорожденных с объективными признаками ВЛГ, находившихся под наблюдением авторов в клинике Научного центра педиатрии и детской хирургии и учреждениях родовспоможения. Детям проведены стандартные методы исследования по клиническому протоколу: ЭХОКГ, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, клинико-лабораторные исследования, кровь на ВУИ; ангиокардиография, КТ и МРТ и генетические исследования по показаниям. Решающее значение в постановке диагноза высокой легочной гипертензии у новорожденных принадлежало методам исследования—эхокардиографии и катетеризации полостей сердца.

Результаты. В структуре патологии бронхо-легочной системы, сопровождающиеся признаками ВЛГ у новорожденных были: синдром дыхательных расстройств- 6 (20%); бронхо-легочная дисплазия в стадии облитерирующего бронхоолита и пневмосклероза- 5 случаев (16,6%); ВПР легких с гипоплазией легких- 1 случай (3,3%); диафрагмальная грыжа- 6 случаев (20%); персистирующая фетальная легочная гипертензия -3(10%); синдром аспирации меконием и внутриутробная пневмония- 5 (16,6%); лимфоангиоэктазия легких-2(6,6%), муковисцидоз-1(3,3%), кистозная трансформация легких-1 (3,3%). Исследуемые пациенты по данным ЭХОКГ и ангиокардиографии по степени ВЛГ классификации S. Stewart (2005) были распределены следующим образом: пациенты с легкой степенью- 60% (n-18), с умеренной ВЛГ- 23,3% (n-7) и тяжелой- 16,6% (n-5). Летальный исход наблюдался в 13,3% случаях. Показана информативность ЭХОКГ и оценки морфометрии сердца в ранней диагностике степеней ВЛГ и эффективности лечения.

Заключение. Разнообразие причин повышения давления в правых отделах сердца и развитие ВЛГ у новорожденных остается актуальным. Транзиторная ВЛГ, персистирующая ЛГ (ПЛГ) и вторичная ВЛГ остаются сложными как в диагностическом, так и лечебном аспектах. В группах риска по бронхо-легочной дисплазии у новорожденных детей можно прогностически ожидать раннее развитие вторичной легочной гипертензии и склероза.

Ключевые слова: бронхо-легочная дисплазия, высокая легочная гипертензия, новорожденные, ЭХОКГ.

Л.М. Нурлыбай ¹, Г.И. Сарсенбаева ², Г.Т. Ташенова ³

¹ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ «С. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ

Алматы қ., Қазақстан Республикасы

¹ L.M.Nurlybay, ² G.I.Sarsenbayeva, ³ G.T.Tashenova

¹ Al-Farabi Kazakh National University,
Almaty, Republic of Kazakhstan

²AO "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery" Ministry
of Health of the Republic of Kazakhstan,
Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, Republic of Kazakhstan

**ЖАҢА ТУҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ ЖОҒАРЫ
ӨКПЕ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ
БРОНХ-ӨКПЕ АУРУЛАРЫНЫҢ РӨЛІ**

Түйіндеме.

Өзектілігі. Қазіргі уақытта медицинаның диагностикалық және емдік мүмкіндіктерінің қарқынды дамуына қарамастан, жаңа туған нәрестелердегі өкпе гипертензиясының дамуының өзектілігі жоғары болып қалуда. Жоғары өкпе гипертензиясы (ЖӨГ) неонатальды жастағы балалардағы өлім мен мүгедектік құрылымында жетекші орындардың бірін алады.

Мақсаты. Медициналық көмек көрсету тактикасын жақсарту мақсатында жаңа туған балалардағы жоғары өкпе гипертензиясының себептері мен құрылымын зерттеу.

Материал және әдістер. Жұмысқа Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының клиникасында және босандыру мекемелерінде авторлардың бақылауындағы ЖӨГ-нің объективті белгілері бар 30 жаңа туған нәрестені тексеру нәтижелері енгізілген. Балаларға клиникалық хаттама бойынша стандартты зерттеу әдістері жүргізілді: ЭХОКГ, ЭКГ, кеуде қуысының рентгенографиясы, клиникалық-зертханалық зерттеулер, ЖИИ-ге қан; ангиокардиография, КТ және МРТ және көрсеткіштер бойынша генетикалық зерттеулер. Жаңа туылған нәрестелердегі жоғары өкпе гипертензиясына диагноз қоюда – жүрек қуыстарының эхокардиографиясы мен катетеризациясын зерттеу әдістері маңызды болды.

Нәтижелері. Жаңа туған нәрестелерде ЖӨГ белгілерімен қатар жүретін бронх-өкпе жүйесі патологиясының құрылымында: тыныс алудың бұзылу синдромы - 6 (20%); бітегіш бронхиолит және беріштену сатысындағы бронх-өкпе дисплазиясы - 5 жағдай (16,6%); өкпе гипоплазиясы бар өкпенің ТБДА - 1 жағдай (3,3%); диафрагматикалық жарық - 6 (20%); ұзақ сақталатын фетальді өкпе гипертензиясы -3(10%); тоңғақ аспирация синдромы және құрсақшілік пневмония - 5 (16,6%); өкпенің лимфоангиоэктазиясы - 2(6,6%), муковисцидоз - 1(3,3%), өкпенің кистоздық трансформациясы - 1 (3,3%). Зерттелетін пациенттер ЭХОКГ және ангиокардиография деректері бойынша ЖӨГ дәрежесі бойынша S. Stewart (2005) жіктемесі бойынша мынадай түрде бөлінді: жеңіл дәрежесі бар пациенттер - 60% (n-18), орташа ЖӨГ - 23,3% (n-7) және ауыр - 16,6% (n-5). Өлім нәтижесі 13,3% жағдайда байқалды. ЭХОКГ ақпараттылығы және ЖӨГ дәрежесін ерте диагностикалауда жүрек морфометриясын бағалау және емдеу тиімділігі көрсетілген.

Қорытынды. Жүректің оң жақ бөліктеріндегі қысымның жоғарылау себептерінің әртүрлілігі және жаңа туған нәрестелерде ЖӨГ-нің дамуы өзекті болып қала береді. Өтпелі ЖӨГ, ұзақ сақталатын ӨГ (ҰСӨГ) және қайталама ЖӨГ диагностикалық және емдік аспектілерде күрделі болып қалады. Жаңа туылған балалардағы бронх-өкпе дисплазиясының қауіпті топтарында қайталама өкпе гипертензиясы мен склероздың ерте дамуын болжауға болады. Түйінді сөздер: бронх-өкпе дисплазиясы, жоғары өкпе гипертензиясы, жаңа туылған нәрестелер, ЭХО КГ.

**THE ROLE OF BRONCHO-LEGOCHY
DISEASES IN THE DEVELOPMENT
OF HIGH LEGOCY HYPERTENSION IN NEW-BORN CHILDREN**

Resume.

Relevance. At the present time, regardless of the development of diagnostic and therapeutic possibilities of medicine, the urgency of the development of pulmonary hypertension in newborns remains high. High pulmonary hypertension (HVL) occupies one of the leading positions in the structure of mortality and disability in children of neonatal age.

Purpose. To study the causes and structure of high pulmonary hypertension in newborns with the aim of improving the tactics of medical assistance.

Materials and methods. The study included the results of research of 30 newborns with objective signs of VLG, which were observed by the authors in the clinic of the Research Center of Pediatrics and Pediatric Surgery and maternity institutions. Children are taught standard methods of clinical protocol examination: ECHO, ECG, chest radiography, clinical and laboratory studies, blood on VUI; angiocardiology, CT and MRI and genetic studies on indications. The decisive factor in the diagnosis of high pulmonary hypertension in newborns was the study of echocardiography and catheterization of the heart.

Results. In the structure of pathology of the broncho-pulmonary system, accompanied by signs of VLG in newborns were: syndrome of respiratory distress - 6 (20%); broncho-pulmonary dysplasia in the stage of obliterating bronchiolitis and pneumosclerosis - 5 cases (16.6%); VPR of light with hypoplasia of light- 1 case (3.3%); diaphragmatic hernia - 6 cases (20%); persistent fetal pulmonary hypertension -3 (10%); aspiration syndrome meconium and intrauterine pneumonia - 5 (16.6%); pulmonary angioectasia of the lungs-2 (6.6%), cystic fibrosis-1 (3.3%), cystic transformation of the lungs-1 (3.3%). The studied patients on the data of ECHO and angiocardiology on the degree of VLG classification S. Stewart (2005) were distributed as follows: patients with mild degree - 60% (n-18), with moderate VLG - 23.3% (n) - 16.6% (n-5). The lethal outcome was observed in 13.3% of cases. Echocardiography and morphometric assessment of the heart in the early diagnosis of VLG degrees and the effectiveness of treatment.

The conclusion. The diversity of the reasons for the increase in pressure in the right departments of the heart and the development of VLG in newborns remains relevant. Transient VLG, persistent LG (PLG) and secondary VLG are as complex as in diagnostic, as well as in medical aspects. In groups at risk of broncho-pulmonary dysplasia in newborns can be prognostically expected early development of secondary pulmonary hypertension and multiple sclerosis.

Keywords: broncho-pulmonary dysplasia, high pulmonary hypertension, neonatal, echocardiography.

Введение. С позиций современной медицины легочная гипертензия (ЛГ) - тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое является следствием целого ряда заболеваний. Под влиянием мультифакториальных причин формируются высокая легочная гипертензия (ВЛГ) у новорожденных детей, которая требует раннюю диагностику и лечение.

Социальный аспект изучения ВЛГ важен, так как это патологическое состояние влияет на длительность пребывания больного на больничной койке, стоимость диагностических и лечебных мероприятий и конечно отдаленные результаты на все органы и системы и инвалидизацию пациента.

Синдром транзиторной легочной гипертензии (ТЛГ) формируется в случае легочной сосудистой констрикции и неонатальной легочной гипертензии при отсутствии паренхиматозного поражения легких и порока сердца, сбоя адаптации кровеносной системы к условиям существования во внешней среде. В основе - морфологическая трансформация стенки сосудов и вегетативная дисрегуляция. Частота встречаемости клинически значимой транзиторной легочной гипертензии новорожденных достигает 6,4% [1].

Смертность среди новорожденных с перестистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) варьирует в пределах от 20 до 90%.

Различные экзогенные факторы (развитие хронической внутриутробной гипоксии, прием матерью лекарственных препаратов из группы НПВС) угнетают синтез простагландинов, повышая сосудистое сопротивление в легких вследствие вазоконстрикции и приводит к формированию гиперплазии мышечного слоя легочных артерий различного диаметра и мускулинизации безмышечных артерий способствуя развитию легочной гипертензии у доношенных или почти доношенных новорожденных в пре- и постнатальном периоде [2,3,4,5].

В настоящее время лечение ПЛГ имеет многообразие алгоритмов и некоторые из них противоречивы [6]. Как известно, ранняя диагностика ВЛГ и своевременная терапия до склеротической фазы позволяет снизить прогрессивное изменение в структуре легочной ткани и отдаленные осложнения. Ее ранняя диагностика лежит в основе принятия оптимальных планов коррекции порока и является, в значительной мере, гарантией благополучного исхода болезни [7].

В настоящее время наряду с лабораторными, эхокардиографическими и физикальными характеристиками пациента изучены ультразвуковые феномены легких, позволяющие оценить состояние интерстиции и паренхимы легких [8, 9].

Развитие ЛГ у детей с БЛД связано с неблагоприятным прогнозом и повышением летальности в этой группе больных [10, 11, 12].

В настоящее время, увеличивается доля детей с новой формой БЛД, развивающейся, несмотря на профилактическое применение препаратов экзогенного

сурфактанта, и характеризующейся более легким течением. Развитие смешанной ВЛГ при БЛД и ВПС до сих пор изучается и не ясны сроки операции на сердце при данном типе ВЛГ.

Общепризнанных степеней тяжести легочной гипертензии у новорожденных не существует. Одну из классификацией ВЛГ для клиницистов разработал S. Stewart в 2005 году и выделил 3 степени: легкая - срДЛА 26-45 мм рт.ст, умеренная - срДЛА 46-65 мм рт.ст, тяжелая - срДЛА более 65 мм рт.ст. [13].

Таким образом, поиск критериев причин, ранней диагностики и терапии высокой легочной гипертензии у новорожденных и ее осложнений на основе современных методов обследования является важной проблемой практического здравоохранения и медицинской науки.

Материал и методы исследования.

Объект исследования: в работу включены результаты обследования 30 новорожденных, которые получали лечение и обследование под наблюдением авторов в клинике Научного центра педиатрии и детской хирургии и учреждений родовспоможения (родильные дома и перинатальные центры). Всем детям проведены стандартные методы исследования по клиническому протоколу: ЭХОКГ, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, клинико-лабораторные исследования, кровь на ВУИ, на прокальцитонин, иммунограмма, ангиокардиография, КТ и МРТ и генетические исследования по показаниям, бактериологические исследования мазков и мокроты из интубационной трубки. Решающее значение в постановке диагноза бронхо-легочной патологии и развитие ВЛГ у новорожденных принадлежало методам исследования – эхокардиографии (ЭХОКГ), рентгенографии, компьютерной томографии легких и лабораторным данным.

При проведении ЭХОКГ и наличия повышения давления в правых отделах сердца у новорожденных без паренхиматозного поражения легких и наличия ВПС расценивалось как транзиторная легочная гипертензия (ТЛГ).

Исследованы морфометрические показатели левого и правого желудочков, размеры аорты, легочной артерии, левого предсердия, скорости потока крови в аорте и легочной артерии, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), степень регургитации на трикуспидальном клапане, наличие шунтов в сердце. Проводилось динамическое ЭХОКГ с целью оценки степени ВЛГ и эффективности лечения.

Результаты: При анализе результатов отмечено, по гендерному признаку пациентов мужского пола было – 66,6% (n-21) и женского- 43,4% (n-9). По весовому признаку средний вес составил - 3,2 кг ±2; по гестационному сроку недоношенными родились – 26,6% (n-8) и доношенными-73,3% (n-22).

В структуре патологии бронхо-легочной системы, проявляющейся признаками ВЛГ у новорожденных были: синдром дыхательных расстройств- 6 (20%); бронхо-

легочная дисплазия в стадии облитерирующего бронхоиолита и пневмосклероза- 5 случаев (16,6%); ВПР легких с гипоплазией легких- 1 случай (3,3%); диафрагмальная грыжа- 6 случая (20%); персистирующая фетальная легочная гипертензия -3 (10%); синдром аспирации меконием и внутриутробная пневмония- 5 (16,6%); лимфоангиоэктазия легких-2(6,6%), муковисцидоз-1(3,3%), кистозная трансформация легких-1 (3,3%).

Новорожденные с развитием ВЛГ представляют собой особую группу риска по развитию прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности, приводящие к летальному исходу.

Согласно клиническим данным во всех случаях у новорожденных отмечались - цианоз и синдром артериальной гипоксемии (снижение сатурации и парциального давления кислорода в крови), в связи, чем требовалась ЭХОКГ в родильных домах для исключения ВПС. В 19 случаях (63,3%) новорожденным требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ); в 36,7 % случаях (n-11)- у пациентов было спонтанное дыхание с подачей кислорода под положительным давлением и кислородотерапией в масочном режиме.

Среди симптомов у пациентов - респираторные нарушения в виде тахипноэ, усиливающегося при нагрузке и протекающее в виде гипоксемических приступов были в 80% (n-24).

В остальных случаях наличие ВЛГ диагностировалась только на основании данных ЭХОКГ. В этой группе пациентов до проведения ЭХОКГ отмечалась сохраняющаяся инфильтрация и снижение вентиляции легочной ткани по данным рентген-картины и продолжительная ИВЛ (n-3). После результатов ЭХОКГ и проведения ранней терапии вазодилататорами, у этих пациентов отмечалась положительная картина.

В 3 случаях у новорожденных отмечался периоральный акроцианоз с преходящим снижением сатурации. При проведении ЭХОКГ у этих пациентов диагностирована ВЛГ легкой степени. Из анамнеза этих детей известно, что у матерей был хориоамнионит и хроническая фето-плацентарная недостаточность.

В случаях наличия дифференциальной диагностики БЛД и кистозной трансформации легких нами проводилась КТ легких. В 2 случаях (6,6%) лимфоангиоэктазия легких диагностирована на аутопсии.

Исследуемые пациенты по данным ЭХОКГ и ангиокардиографии по степени ВЛГ классификации S. Stewart (2005) были распределены следующим образом: пациенты с легкой степенью (срДЛА 26-45 мм рт.ст.), с умеренной ВЛГ (срДЛА 46-65 мм рт.ст - 23,3% (n-7) и тяжелой (срДЛА более 65 мм рт.ст) - 16,6% (n-5). Тяжелая степень ВЛГ отмечалась у всех пациентов с БЛД в склеротическую фазу и у 2 пациентов с диафрагмальной грыжей и гипоплазией легкого.

Были пациенты, у которых при проведении ЭХОКГ и наличия повышения давления в правых отделах сердца не было паренхиматозного поражения легких и на-

личия ВПС и это состояние мы расценивали как транзиторная легочная гипертензия (ТЛГ).

У детей с синдромом ТЛГ по ЭХОКГ отмечалось ремоделирование сердца за счет сферизации камер, увеличение диастолического размера правых отделов, дилатация ствола легочной артерии, девиация межпредсердной перегородки и среднее повышение СДПЖ - 37 ± 2 мм.рт.ст., которое имело быструю положительную динамику снижения в течение первой недели жизни. У новорожденных с умеренной и тяжелой ВЛГ по ЭХОКГ отмечались признаки выраженной дилатации правых отделов сердца с диастолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, регургитацией на трикуспидальном клапане, перекрестный сброс шунтирования через овальное окно и или дефекты в перегородках.

Степень дилатации правых отделов сердца в первые сутки жизни у новорожденных напрямую зависит от размеров фетальных коммуникаций и степени ВЛГ. По данным ЭХОКГ у пациентов с легкой степенью ВЛГ – конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ) $1,2 \pm 1,1$ см; в группе с умеренной ВЛГ КДР ПЖ составил $1,45 \text{ см} \pm 1,2$ и с тяжелой ВЛГ $1,7 \text{ см} \pm 1,0$. Умерло 4 (13,3%) новорожденных со злокачественной ВЛГ, когда имело место наличие супрасистемного СДПЖ при проведении ЭХОКГ и катетеризации полостей с сердца с тонометрией. Эти пациенты были с тяжелой формой БЛД и персистирующей ЛГ.

Остальные пациенты получили респираторную терапию в режиме высокой частотной вентиляции, терапию силденофилом и вазопростаном, инотропную поддержку. Алгоритм терапии для каждого пациента был выбран персонализировано в зависимости от причин развития ВЛГ и степени повышения СДПЖ (терапия СДР, аспирации меконием, пневмонии и др).

Всем новорожденным с тяжелой и умеренной степенью ВЛГ проводилась динамическая ЭХОКГ с целью оценки СДПЖ и эффективности терапии.

Пациентам с диафрагмальной грыжей до операции мы проводили ЭХОКГ и оценку степени ВЛГ, с целью назначения до и после операции силденофила в дозе 1-5 мг/кг в сутки и соответствующую инотропную терапию. Что позволило снизить риски возникновения легочных кризов после операции и имело хороший результат снижения СДПЖ.

В 2 случаях у новорожденных при неэффективности респираторной терапии и приеме силденофила мы провели инфузию вазопростана в дозе $0,0001 \text{ мкг/кг}$ мин внутривенно капельно, что позволило снизить СДПЖ и купировать синдром артериальной гипоксемии.

Обсуждение и выводы.

Результаты нашего исследования показали, что легочная гипертензия у новорожденных не является самостоятельным заболеванием, а появляется как следствие множества тяжелых нозологий, и в том числе бронхо-легочной патологии.

Тяжелую степень ВЛГ и трудно поддающейся терапии мы наблюдали у новорожденных с БЛД, диафрагмальной грыжей и персигировании фетальных коммуникаций. Перинатальная патология легких, как аспирация и внутриутробная пневмония, синдром дыхательных расстройств сопровождалась легкой и умеренной степенью ВЛГ.

Бронхопульмональная дисплазия – это пролиферация и структурное изменение легочных сосудов с прогрессирующей их обструкцией, облитерацией и фиброза с пневмосклерозом на фоне полиэтиологических патологических состояний. В настоящее время данная патология является одной из тяжелых патологий легких у новорожденных и малоизученной. В наших случаях все эти пациенты были недоношенные к сроку гестации и длительно находились на ИВЛ и оксигенотерапии. Всем детям проводилась катетеризация полостей сердца для оценки гемодинамики и степени легочной гипертензии, где отмечены СДЛА выше 60 мм.рт.ст., перекрестный сброс на шунтах в перегородках сердца. Поэтому в группе риска по бронхо-легочной дисплазии у детей с ВПС можно прогностически ожидать раннее развитие легочной гипертензии и склероза и

развитие легочного сердца.

Некоторые авторы считают, что высокая летальность при развитии ВЛГ связана не только с недостаточной эффективностью существующей терапии, но и с тем, что традиционные методы лечения достаточно агрессивны и в свою очередь приводят к формированию хронической бронхолегочной патологии уже в неонатальном периоде [14].

В нашем исследовании летальный исход был отмечен у новорожденных с БЛД, лимфоангиоэктазией легких и диафрагмальной грыжей.

ЭХОКГ с оценкой морфометрии правого желудочка и уровнем показателя СДПЖ позволяет проводить раннюю диагностику ВЛГ.

Всем новорожденным, которые имеют подозрение на нарушение вентиляции и перфузии легких, снижение сатурации, находятся длительно на ИВЛ, нет положительной рентген динамики в легких, из группы риска по отягощенному анамнезу матери показана ЭХОКГ на уровне родильных домов. Что в свою очередь позволит провести раннюю диагностику ВЛГ у новорожденных, начать своевременную терапию и снизить показатель неонатальной смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сафанеева Т.А. Суточный ритм артериального давления у новорожденных в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. . канд. мед. наук / Т.А. Сафанеева. Волгоград, 2007. - 18 с.
- 2 Лунегова, Е. В. Открытое овальное отверстие / Е. В. Лунегова // Актуальные вопросы кардиоревматологической помощи детям Свердловской области: сб. тр. науч.-практич. конф. — 2006. — С. 31-35.
- 3 87. Oral sildenafil I in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study / H. Baquero, A. Soliz, F. Neira [et al.] //Pediatrics. — 2006. — №117 (4). — P. 1077-1083.
- 4 Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization / M. Carmosino, R. Friesen, A. Doran, D. Ivy // Anesth Analg. — 2007. — № 104. — P. 521-527.
- 5 Klinger, J. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension / J. Klinger // Clin Chest Med. —2007. — Vol. 28 (1). — P. 143-167.
- 6 Wessel D.L., Adatia I., Van Marter L.J. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pediatrics. 1997. - V. 100. - P.7.84].
- 7 Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации / Л. А. Бокерия, С. В. Горбачевский, А. А. Шмальц [и др.]. — М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2015.
- 8 "Synthetic" comets: a new look at lung sonography / G. Soldati, V. Giunta, S. Sher, F. M. Dini // Ultrasound Med Biol. — 2011. — Vol. 37. — P. 1762-1770. 8. Circulating endothelial cells: A new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease / D. Smadja, P. Gaussem, L. Mauge [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 119 (3). — P. 374-381.
- 9 Бойцова, Е. В., Современные представления об интерстициальных заболеваниях легких у детей / Е. В. Бойцова, М. А. Беляшова, Д. Ю. Овсянников // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — № 2. — С. 227-236.
- 10 Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia . N. Engl. J. Med.; 1967.; Vol. 276(7):P. 357-368.
- 11 Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011.; Pulm. Circ.; 2011. Vol. 1(2):. P. 286-298.
- 12 Сарсенбаева Г.И., Наурызалиева Ш.Т., Бурдукова Ю.В. Сопутствующая бронхо-легочная патология у кардиохирургических пациентов детского возраста. Педиатрия и Детская хирургия.;1;2017:20-26. [Sarsenbaeva G.I, Nauryzaliev Sh.T, Burdukova Yu.V. « Sopotstvuyushaya bronkho-legochnaya patologiya u kardiokhirurgicheskikh paczientov detskogo vozrasta»// Pediatriya i Detskaya khirurgiya.1. 2017. 20-26.
- 13 Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. — London and N. Y., 2005. Данную классификацию мы использовали в своей исследовательской работе.
- 14 Hoffman G.M., Ross G.A., Day S.E. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn // Crit Care Med. 1997. - V.25. - P.352-359.92].

REFERENCES

- 1 Safaneeva T.A. Sutochnyj ritm arterial'nogo davleniya u novorozhdennyh v rannem neonatal'nom periode: avtoref. dis. . kand. med. nauk / T.A. Safaneeva. Volgograd, 2007. - 18 s.
- 2 Lunegova, E. V. Otkrytoe oval'noe otverstie / E. V. Lunegova // Aktual'nye voprosy kardiorevmatologicheskoy pomoshchi detyam Sverdlovskoj oblasti: sb. tr. nauch.-praktich. konf. — 2006. — S. 31-35.
- 3 87. Oral sildenafil I in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study / H. Baquero, A. Soliz, F. Neira [et al.] //Pediatrics. — 2006. — №117 (4). — P. 1077-1083.
- 4 Perioperative complications in children with pulmonary hypertension undergoing noncardiac surgery or cardiac catheterization / M. Carmosino, R. Friesen, A. Doran, D. Ivy // Anesth Analg. — 2007. — № 104. — P. 521-527.
- 5 Klinger, J. The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension / J. Klinger // Clin Chest Med. —2007. — Vol. 28 (1). — P. 143-167.
- 6 Wessel D.L., Adatia I., Van Marter L.J. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pediatrics. 1997. - V. 100. - P.7.84].

- 7 Pediatriceskaya gipertenzionnaya sosudistaya bolezni' legkih, associrovannaya s vrozhdannymi porokami serdca. Klinicheskie rekomendacii / L. A. Bokeriya, S. V. Gorbachevskij, A. A. SHmal'c [i dr.]. — M.: NCSSKH im. A.N.Bakuleva, 2015.
- 8 "Synthetic" comets: a new look at lung sonography / G. Soldati, V. Giunta, S. Sher, F. M. Dini // *Ultrasound Med Biol.* — 2011. — Vol. 37. — P. 1762-1770.
8. Circulating endothelial cells: A new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease / D. Smadja, P. Gaussem, L. Mauge [et al.] // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119 (3). — P. 374-381.
- 9 Bojcova, E. V., Sovremennye predstavleniya ob intersticial'nyh zabolevaniyah legkih u detej / E. V. Bojcova, M. A. Belyashova, D. YU. Ovsyannikov // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* — 2015. — № 2. — S. 227-236.
- 10 Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. N. Engl. J. Med.; 1967.; Vol. 276(7):P. 357-368.
- 11 Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011.; *Pulm. Circ.*; 2011. Vol. 1(2):. P. 286-298.
- 12 Sarsenbaeva G.I., Nauryzalieva SH.T, Burdukova YU.V. Sopotstvuyushchaya bronho-legochnaya patologiya u kardiokhirurgicheskikh pacientov detskogo vozrasta. *Pediatriya i Detskaya hirurgiya*.;1;2017:20-26. [Sarsenbaeva G.I, Naury'zalieva Sh.T, Burdukova Yu.V. « Sopotstvuyushchaya bronkho-legochnaya patologiya u kardiokhirurgicheskikh paczientov detskogo vozrasta»// *Pediatriya i Detskaya khirurgiya*.1. 2017. 20-26.
- 13 Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. — London and N. Y., 2005. Dannuyu klassifikaciyu my ispol'zovali v svoej issledovatel'skoj rabote.
- 14 Hoffman G.M., Ross G.A., Day S.E. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Crit Care Med.* 1997. - V.25. - P.352-359.92].

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

¹**Нурлыбай Л.М.**, PhD докторант Казахского Национального университета имени Аль-Фараби, orcid.org/0000-0001-9821-7854;

²**Сарсенбаева Гульжан Искендиловна**, канд. мед. наук, кардиохирург, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения республики Казахстан, Аль-Фараби, 146, г. Алматы, А15Е2Р4, Республика Казахстан; orcid.org/0000-0002-7512-3991;

³**Ташенова Г.Т.** д.м.н, доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии Казахского национального медицинского университета имени С.Асфендиярова», orcid.org/0000-0003-1773-8127;

Для корреспонденции: **Сарсенбаева Гульжан Искендиловна**, e-mail: gulzhan75@mail.ru

Получена: 13 сентября / Принята: 5 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616.211-008.8: 615.2
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.81.79.009

А. ТАЛҒАТҚЫЗЫ¹, Э.К. ОЖМУХАМЕТОВА², Т.Н. ХАЙБУЛЛИН¹, М.С. КАЗЫМОВ¹, В.В. ХУТОРЯНСКИЙ³

¹НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

²ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» Акимата г. Нур-Султан, Казахстан

³Школа Фармации Рэдингуниверситета, Уайткэйнс, Реддинг, Великобритания

ПУТИ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ СЛИЗИСТУЮ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Введение. Самым сложным аспектом при лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) – является таргетная доставка лекарственных препаратов в ткани-мишени мозга. Из целого ряда фармакологических групп, используемых при патологиях ЦНС, только небольшая часть способна преодолеть гемато-энцефалитический барьер (ГЭБ). Наука фармакология изучает и разрабатывает каждый год новые лекарственные препараты, но потенциальные пути введения для обхода ГЭБ все еще остаются не до конца изученными. Точные механизмы доставки ЛС при интраназальном введении до конца остаются не изученными. Однако научные данные за последние десятилетия свидетельствуют о том, что перинеуральные и периваскулярные пространства тройничного и обонятельного нервов вовлечены в лекарственную доставку. Стоит отметить, что в обширном внутримозговом распределении ЛС участвуют периваскулярные пространства.

Цель и задачи: проанализировать научную литературу по путям доставки лекарств при интраназальном введении, которые в последующем послужат основой для разработки новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения патологии головного мозга.

Материалы и методы исследования.

Мы провели анализ научных публикаций в рамках поставленных целей. Для обзора литературы были использованы статьи в поисковых системах «ResearchGate» и «GoogleScholar», а также индексированных в базах данных PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library. Поисковые фильтры содержали следующие критерии: интраназальные пути введения лекарственных средств при патологиях ЦНС, мукоадгезивные лекарственные формы, периваскулярные и перинеуральные пространства, экспериментальные исследования при интраназальном введении опубликованные на русском и английском языках за последнее десятилетие.

Результаты.

Анализ всех изученных литературных данных свидетельствует, что интраназальный путь введения ЛС имеет огромный потенциал для неинвазивного использования новых лекарственных форм через прямые пути, соединяющие носовые пути с ЦНС. Характеристика интраназальной пути введения позволяют главным образом пациентам самостоятельно вводить ЛС, что позволит снизить побочные фармакологические эффекты. В доклинических исследованиях имеются результаты по применению от низкомолекулярных веществ до стволовых клеток при лечении болезней ЦНС. При этом остаются не до конца изученными вопросы о путях и механизмах регуляции интраназального введения. Более детальное изучение характеристики эпителия обонятельного нерва и механизмов транспорта веществ позволят определить спектр фармакологических групп для лучшего проникновения в ЦНС при интраназальном введении. Особого внимания требуют изучение периваскулярных и перинеуральных жидкостей, которые проходят через пластины в пределах тройничного нерва. Предположительно, если внеклеточная жидкость течет в пределах изучаемых нервов в двух направлениях, то это улучшает физиологические и фармакологические последствия вводимых ЛС.

Ключевые слова: интраназальный путь введения лекарств, периваскулярное пространство, перинеуральное пространство, системы доставки в ЦНС.

А. Талғатқызы¹, Э.К. Ожмухаметова², Т.Н. Хайбуллин¹,
М.С. Қазымов¹, В.В. Хуторянский³

¹КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей, Қазақстан

²Әкімділігінің ШЖҚ «№2 Көпбейінді қалалық аурухана» МКҚ,
Нур-Сұлтан қ. Қазақстан

³ Уайткэйнс, Рединг, Ұлыбритания

МҰРЫННЫҢ ШЫРЫШТЫ ҚАБАТЫ АРҚЫЛЫ ЖҮРЕТІН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ЖЕТКІЗУ ЖҮЙЕЛЕРІ (ӘДЕБИТЕТТЕРГЕ ШОЛУ)

Түйін

Кіріспе. Орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) ауруларын емдеудегі ең қиын аспект - мидың мақсатты тіндеріне препараттарды мақсатты түрде жеткізу. Орталық жүйке жүйесінің патологияларында қолданылатын бірқатар фармакологиялық топтардың аз ғана бөлігі гематоэнцефалдық тосқауылды (ГЭТ) жеңе алады. Фармакология ғылымы жыл сайын жаңа препараттарды зерттеп шығарады, бірақ ГЭТ-ді айналып өтудің ыңғайлы енгізу жолдары әлі толық зерттелмеген. Және бұл жолдардың бірі – интраназальды болып табылады. Мұндай жыл сайын жарық көріп жатқан ғылыми мақалалардың пайымдауынша, мұрын қуысын мимен байланыстыратын анатомиялық жолдар арқылы дәрілік заттарды енгізгенде (ДЗ) оның эффектісін арттыруға көмектесетінін көрсетеді. Интраназальды енгізу кезінде препаратты жеткізудің нақты механизмдері әлі толық зерттелмеген. Соңғы онжылдықтардағы ғылыми дәлелдер үшкіл және иіс сезу нервтерінің периневральды және периваскулярлық кеңістіктері дәрі-дәрмектің жеткізілуіне қатысады деп болжайды. Периваскулярлық кеңістіктер препараттардың кең мишілік таралуына қатысатынын атап өткен жөн.

Әдебиеттерді шолудың мақсаты: Мидың патологиясын емдеу үшін жаңа шырышты адгезиялық дәрілік формаларды әзірлеуге негіз бола алатын интраназальды препараттарды жеткізу жолдары туралы әдебиеттерді талдау.

Материал мен әдістер.

Әдебиеттерге шолу жасау үшін «ResearchGate» және «GoogleScholar» іздеу жүйелерінде, сондай-ақ PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library деректер базасында индекстелген мақалалар пайдаланылды. Деректерді іздеу келесі критерийлерді қамтыды: ОЖЖ патологияларында препаратты енгізудің интраназальды жолдары, шырышты адгезиялық дәрілік формалар, периваскулярлық және периневральды кеңістіктер, соңғы онжылдықта орыс және ағылшын тілдерінде жарияланған интраназальды енгізумен тәжірибелік зерттеулер.

Нәтижесі.

Интраназальды енгізу жолының оң сипаттамалары негізінен пациенттерге препараттарды өздігінен енгізуге мүмкіндік береді, бұл жүйелік сипаттағы жанама фармакологиялық әсерлерді айтарлықтай азайтады. Клиникаға дейінгі зерттеулерде орталық жүйке жүйесінің ауруларын емдеуде жасушаларға шағын молекулалық заттарды қолдану туралы нәтижелер бар. Алайда, интраназальды енгізудің реттеудің жолдары мен механизмдері туралы сұрақтар әлі толық зерттелмеген. Иіс сезу нервісінің эпителийінің сипаттамаларын және заттардың тасымалдану механизмдерін неғұрлым егжей-тегжейлі зерттеу интраназальды енгізу кезінде орталық жүйке жүйесіне жақсы ену үшін фармакологиялық топ-

A. Talgatkyzy¹, T.N. Khaibullin², E.K. Ozhmukhametova²,
M.S. Kazymov¹, V. Khutoryanskiy³

¹Semey medical university, Семей, Kazakhstan

²MD Phd, clinical pharmacologist, UC on the REM «City multifunctional hospital №2» Akimat of Nur-Sultan, Kazakhstan

³School of Pharmacy Reading university, White canes, Reading, Great Britain

DRUG DELIVERY SYSTEMS THROUGH THE NASAL MUCOSA (REVIEW)

Resume: The most difficult aspect in the treatment of diseases of the central nervous system (CNS) is the targeted delivery of drugs to target tissues of the brain. Some of the pharmacological groups used in the pathology of the central nervous system are able to overcome the blood-brain barrier (BBB). The science of pharmacology studies and develops new drugs every year, but potential routes of administration to bypass the BBB are still not fully understood. And one of these ways is intranasal delivery. The annual increase in scientific publications of this kind of articles suggests that the anatomical pathways connecting the nasal cavity with the brain help to increase the effectiveness of administered medicines. The exact mechanisms of medicine delivery during intranasal administration remain not fully understood. However, scientific evidence from recent decades suggests that drug delivery involves the perineural and perivascular spaces of the trigeminal and olfactory nerves.

Purpose and objectives: to analyze the scientific literature on intranasal drug delivery routes, which will subsequently serve as the basis for the development of new mucoadhesive dosage forms for the treatment of brain pathology.

Materials and methods of research.

We conducted an analysis of scientific publications within the framework of our goals. For the review of the literature, articles were used in the search engines "ResearchGate" and "GoogleScholar", as well as those indexed in the databases PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library. Search filters contained the following criteria: intranasal routes of drug administration in CNS pathologies, mucoadhesive dosage forms, perivascular and perineural spaces, experimental studies with intranasal administration published in Russian and English over the past decade.

Results.

An analysis of all the studied literature data indicates that the intranasal route of drug administration has great potential for the non-invasive use of new dosage forms through direct routes connecting the nasal passages with the central nervous system. The positive characteristics of the intranasal route of administration will mainly allow patients to self-administer drugs, which will significantly reduce the side pharmacological effects of a systemic nature. In pre-clinical studies, there are results on the use of small molecule substances to stem cells in the treatment of diseases of the central nervous system. However, at the same time, questions about the ways and mechanisms of regulation of intranasal administration remain not fully understood. A more detailed study of the characteristics of the epithelium of the olfactory nerve and the mechanisms of transport of substances will make it possible to determine the range of pharmacological groups for better penetration into the central nervous system when administered intranasally. Particular attention is

тардың спектрін анықтауға мүмкіндік береді. Үшкіл нервтің ішіндегі пластиналар арқылы өтетін периваскулярлық және периневральды сұйықтықтарды зерттеуге ерекше назар аудару қажет. Егер жасушадан тыс сұйықтық зерттелетін нервтердің ішінде екі бағытта ағып кетсе, онда бұл енгізілген препараттардың физиологиялық және фармакологиялық салдарын жақсартады. Нәтижесінде ОЖЖ-ға мұрын жолдары арқылы дәрі-дәрмектің жеткізілуінің анатомиялық, физиологиялық аспектілерін түсіну жақсаруда, бұл ақыр соңында ОЖЖ ауруларын емдеуде айтарлықтай прогреске әкеледі. Мұның бәрі жаңа шырышты адгезиялық дәрілік формаларды енгізудің осы бағыты бойынша емдеу әдістерінің тиімділігін арттырады.

Түйінді сөздер : интраназалды дәрі енгізу жолы ,периваскулярлы аралық, периневральды аралық, ОЖЖ енгізу жүйесі.

Введение

Низкая проницаемость стенки сосудов ЦНС препятствует эффективной доставке нейропротективных препаратов. Между эндотелиальными клетками, которые состоят из плотно прилегающих интегральных белков, формируется высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление. Гемато-энцефалитический барьер (ГЭБ) это также самый важный барьер, препятствующий транспорту лекарств в мозг через кровообращение. Несмотря на быстрое развитие нашего понимания молекулярной структуры компонентов ГЭБ, наши знания об экспрессии рецепторов в ГЭБ, достижения в области медицинских технологий и прорывы в подходах, основанных на нанотехнологиях, во многих областях головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС) сопутствующие заболевания по-прежнему недостаточно лечатся эффективными методами лечения [1-3]. Вещества, способные проникать через ГЭБ в физиологических условиях, имеют размеры молекул менее 600 Дальтон и зачастую являются липофильными [4,5]. В действительности, большинство веществ, которые имеют размер молекулы более 600 Да не способны проникать через ГЭБ в 98% случаев. Поэтому, данные препятствия побудили ученых изучить новые способы доставки лекарств, потенциально обходящие барьеры между кровью и ЦНС [6]. Существует лекарственные препараты для интратекального введения, способные доставлять непосредственно в паренхиму головного мозга или в спинномозговую жидкость [7]. Данный путь помимо того, что дорогой, не имеет доказательной базы и считается инвазивным вмешательством и не практичен для регулярного использования [8]. Интраназальное введение (ИН) не является новшеством и давно используется в медицине, доставляя ЛС сразу в системный кровоток. В настоящее время проведены научные исследования, в которых описывается сравнительный анализ биодоступности нейропротективных средств при введении интратекально в сравнении с другими путями. Высокие значения суммарной концентрации ЛС в плаз-

required to study the perivascular and perineural fluids that pass through the plates within the trigeminal nerve. If the extracellular fluid flows within the studied nerves in two directions, then this improves the physiological and pharmacological consequences of the administered drugs. As a result of the data obtained, the understanding of the anatomical and physiological aspects of drug delivery through the nasal passages to the CNS is improving, which will ultimately lead to significant progress in the treatment of CNS diseases. Ultimately, all this will increase the effectiveness of treatment methods for this route of administration of new mucoadhesive dosage forms.

Keywords: intranasal route of drug administration, perivascular space, perineural space, CNS delivery systems.

ме крови в течение всего времени наблюдения при интравенозном пути введения предполагает, что часть лекарств попадает в ЦНС в обход большого круга кровообращения и ГЭБ. Например, при интраназальном пути введения пептидов, в спинномозговой жидкости они были обнаружены через 10 минут без изменения уровня в сыворотке крови. Это предполагает, что пептиды проникают в ЦНС по путям, не требующим всасывания в системный кровоток. В экспериментальных исследованиях на мышах, после интраназального введения Инсулина уровень в плазме крови был выше почти в 2000 раз по сравнению с подкожным введением [9]. Вместе с тем, крупные белки, как Иммуноглобулин G также имеют более высокую концентрацию в плазме крови, чем при внутриартериальном введении. Имеется немало научных публикаций в рецензируемых журналах, где на модели патологии ЦНС у животных вводили интраназально в терапевтических дозах ЛС. Актуальные работы фармакологии посвящены клиническим испытаниям по доставке Инсулина и Окситоцина при лечении неврологических расстройств. В данном обзоре мы изучали доказательства прямой доставки в мозг по внутреннему маршруту из носовых путей и распределение после доставки внутри тканей. Цель и задачи: проанализировать научную литературу по путям доставки лекарств при интраназальном введении, которые в последующем послужат основой для разработки новых мукоадгезивных лекарственных форм для лечения патологии головного мозга.

Материалы и методы исследования.

Мы провели анализ 23 полных научных публикаций в рамках поставленных целей. Для обзора литературы были использованы статьи в поисковых системах «ResearchGate» и «GoogleScholar», а также индексированных в базах данных PubMed, Scopus, Medline, Cyberleninka, E-library. Поисковые фильтры содержали следующие критерии: интраназальные пути введения лекарственных средств при патологиях ЦНС, мукоадгезивные лекарственные формы, периваскулярные и периневральные пространства, эксперимен-

тальные исследования при интраназальном введении опубликованные на русском и английском языках за последние десятилетия. Все научные статьи были в полной печатной версии, содержащие статистически доказанные и четко сформулированные выводы. Критерии исключения для этих публикаций стали газетные публикации, резюме докладов, а также личные сообщения авторов.

Результаты и обсуждение

Транспорт через эпителий слизистой оболочки носа В носовых ходах имеются 4 типа эпителия: обонятельный, дыхательный, переходный и плоский[10]. У грызунов 50% от общей площади поверхности носовой полости выстлан респираторным эпителием и 50% составляет обонятельный эпителий[11]. Компоненты тройничного и обонятельного нервов располагаются в пластине под основным слоем оболочки эпителия, что и обеспечивает связь между ЦНС и носовыми ходами. Пути, соединяющие эти 2 черепно-мозговых нерва в ЦНС, являются вероятной интраназальной доставкой ЛС. На основании вышеизложенного следует, что основой в данной адресной доставке является преодоление поверхности эпителия, после которой ЛС поступают на прямую к тканям-мишеням. Поверхность обонятельного эпителия выстилается нейронами, которые напрямую посылают проекции аксонов через решетчатую кость в головной мозг (рисунок 1). Например, для Декстрана 3 более проницаем, чем для Декстрана 1. Для доставки более крупных веществ требуется предварительное введение матрицы металлопротеиназы -9 [12]. Молекулы веществ транспортируются в свои потенциальные органы мишени путем трансцитоза. При интраназальном введении молекулы пересекают эпителиальную поверхность, но механизм его остается до конца неизученным. Имеются данные о том, что на поверхности

слизистой носовых путей ионные каналы для преодоления молекулы веществ имеют различные размеры от 5 до 20 мкм. Отсюда следует вывод, что добавление гиалуронидазы в состав ЛС облегчает прохождение через эпителий за счет деградации гиалуроновой кислоты во внеклеточном матриксе.

После транспортировки веществ при интраназальном введении в пластинки обонятельного эпителия, ЛС всасываются в системный кровоток или в носовые лимфатические сосуды, которые дренируются в шейные лимфатические узлы [13,14,15]. Оставшаяся доля лекарств через анатомические пути (тройничный и обонятельный нервы) доставляется в головной мозг. Поскольку сосуды головного мозга имеют различную проницаемость для лекарственных веществ, то и препараты, воздействующие на ткани мозга через обонятельный нерв, меньше всасываются в системный кровоток.

Следует отметить, что различные структуры, включая микроорганизмы такие как вирусы, бактерии, а также белки легко транспортируются в ствол мозга. Однако, тот же транспорт в аксонах очень медленный, и по этому описание фармакокинетики и фармакодинамики при использовании назальных ЛС.

Транспорт лекарственных средств в головной мозг Обонятельный и тройничный нервы обеспечивают взаимосвязь между ЦНС и носовыми путями. Помимо этого, существуют сосуды, связывающие эти два органа человека. Последние научные исследования с радиоактивно мечеными индикаторами доказывают, что инсулины и интерфероны у экспериментальных животных (обезьян и крыс) обнаруживаются в тканях мишенях через 30-60 минут при интраназальном введении [16]. В более ранних исследованиях ученые наблюдали, что ЛС способны проникать в спинномозговую жидкость через паутинные ворсинки или менинги-

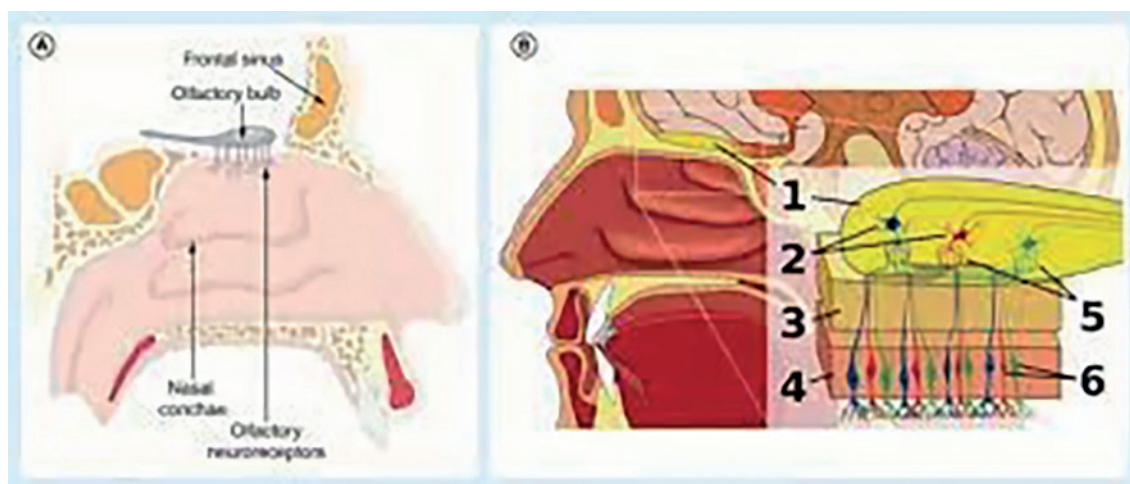


Рисунок 1 - Транспорт лекарственных веществ при интраназальном введении

(Marx, D. , Williams, G. , Birkhoff, M. . Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. In: Vallisuta, O. , Olimat, S. , editors. Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine [Internet]. London: IntechOpen; 2015 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/48052> doi: 10.5772/59468)

альные лимфатические сосуды [17]. Интересным остается тот факт, что движение внеклеточной жидкости от головного мозга по черепно-мозговым нервам, может быть двунаправленным. Если ввести цитрат Аммония или Железа субарахноидально или через носовые пути кроликам, то красители обнаруживаются в периневральных пространствах.

Вещества, вводимые интраназально или интратекально, помимо перечисленного обнаруживаются еще и в шейных лимфатических узлах [16,18,19]. Хотя лимфатические сосуды и пересекают обонятельный эпителий, но доказательства присутствия этих веществ при интраназальном введении отсутствуют. Согласно этим литературным данным следует вывод, что потенциально все терапевтические средства могут быть связаны с протяженностью тройничного нерва. Кроме того, диагностические маркеры, обнаруживаемые в спинномозговой жидкости, также предположительно связаны с ходом тройничного нерва, потому что участвуют во входе и выходе из мозга. Объемная скорость кровотока в пределах черепных нервов до конца не изучена, но обнаружение таких диагностических маркеров в спинномозговой жидкости у крыс через 20 минут после интраназального введения свидетельствует о том, что скорость должна быть не менее 1,0 мм/мин [20]. Поэтому выяснение данного фактора будет необходимо для объяснения механизмов, регулирующих доставку при ИН введении в ЦНС (рисунок 2). (Emine Sekerdag, Chapter 6 - Challenges of the Nose-to-Brain Route, Editor(s): Yasemin Gürsoy-Özdemir, Sibel Bozdağ-Pehlivan, Emine Sekerdag, Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors, Academic Press, 2017, Pages 103-113)

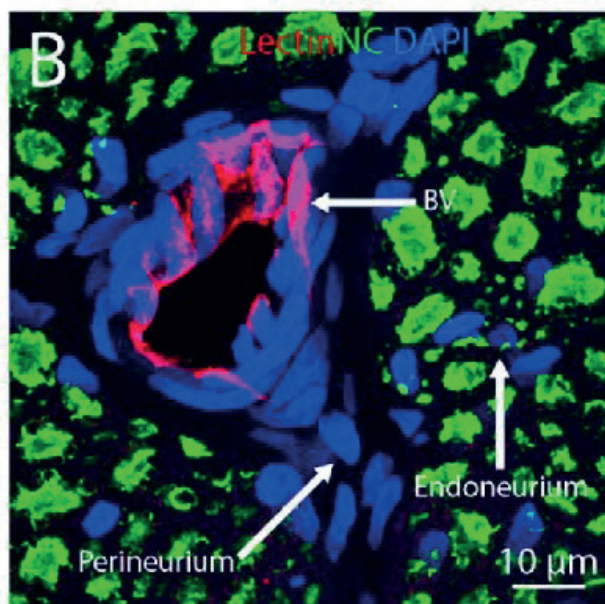


Рисунок 2 - Периваскулярные пространства, связанные с кровеносными сосудами, пересекающие решетчатую пластинку, обеспечивающие связь между обонятельными нервами

Распределение лекарственных препаратов в мозге
Между учеными различных направлений в медицине имеются разногласия относительно того, что после парентерального введения ЛС распределяются вдоль черепных нервов и периваскулярная жидкость течет в том же направлении, что и кровь [21]. Ichimura и другие установили, что движение Альбумина после инъекций было медленным и переменным по направлению. Следовательно концентрация ЛС в головном мозге напрямую зависит от пути введения.

Помимо этого, имеются данные о том, что ИН вводимые ЛС имеют доступ к распространению в головном мозге через периваскулярные пространства [22]. Высокий уровень радиоактивных веществ в головном мозге был отмечен у экспериментальных крыс. Флуоресцентно-меченые декстраны также наблюдались в ПВС головного мозга, в артериях на пиальной поверхности головного мозга, а также в сосудах в пределах паренхимы головного мозга вскоре после введения. Отсюда следует предположение, что ИН вводимые ЛС распределяются также, как и при введении непосредственно в паренхиму головного мозга. Скорость кровотока при этом варьирует от 0,01 до 1,0 мм/мин. Движение в паренхиме головного мозга препаратов вероятно зависит от размера молекулы вещества [23]. В результате этих данных необходимо учитывать что, скорость кровотока и размер молекулы влияет на концентрацию лекарственных веществ при ИН доставке в ткани головного мозга.

Интересным остается тот факт, что не во всех случаях обнаружению веществ в спинномозговой жидкости предшествовало прохождение через головной мозг. Например, IGF-1 фактор роста эндотелия сосудов были обнаружены в обширных областях мозга после ИН введения, но отсутствовал в спинномозговой жидкости [24]. Хотя механизмы, задействованные в широком, быстром распространении в головном мозге интраназально вводимых веществ до конца не изучены. Неоспоримым остается тот факт, что периваскулярные пространства вовлечены в механизм действия ИН вводимых препаратов. Следовательно, в новых мукоадгезивных лекарственных формах для интраназальных введений должна учитывать в фармакокинетики лекарственных веществ прохождение через периваскулярные пространства.

Выводы.

Интраназальный путь введения ЛС имеет огромный потенциал, как неинвазивный метод доставки через анатомический путь, соединяющий носовые ходы с ЦНС. Изученные в ходе обзора данные позволяют предположить, что пациенты смогут самостоятельно вводить препараты без помощи третьих лиц, при этом в обход гемато-энцефалитического барьера. Такой путь введения ЛС позволяет избежать нежелательных системных побочных эффектов. В доклинических моделях исследований многие терапевтические средства размером от небольших молекул до стволовых

клеток успешны при ИН введении для лечения патологии ЦНС. Однако, остается ряд нерешённых вопросов в регулировании механизмов и путей ИН введения. Для лучшего понимания характеристик проницаемости эпителия обонятельного нерва, необходимо изучение механизмов действия веществ при ИН введении. Например, большие размеры молекул хуже проходят через мембрану, так как низкая проницаемость. Молекулы меньших размеров легче достигают системного кровотока. Большого внимания требуют исследования в отношении характеристик периваскулярных и пери-

невральных жидкостей, которые проходят в пределах тройничного нерва. Предположительно, если жидкость в данных пределах течет в двух направлениях, то это будет иметь важное фармакологическое и физиологическое значение. В конечном итоге, все выше перечисленное положит основу в развитии интраназальных лекарственных форм, содержащих ЛС для лечения патологии ЦНС. Будущее медицины находится в развитии фундаментальной науки фармакологии, которое обеспечит продвижение в инновационных разработках современной фармацевтики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chen Y, Liu L. // Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. // *Adv Drug Deliv Rev.* - 15 May 2012. - Vol 64, Issue 7, - P.640-665.
- 2 Vigh J., Kincses A., Ozgur B. et al. // Transendothelial Electrical Resistance Measurement across the Blood-Brain Barrier: A Critical Review of Methods. // *Journal Micromachines.* - 2021. - Vol. 12 (6). - P.- 685.
- 3 Fu M Bingmei // Molecular, Cellular and tissue engineering of the vascular system // *Journal Advances in experimental medicine and biology.* - 2018. - Vol. 1097. - P.235-259.
- 4 Choi H, Choi K, Kim DH, Oh BK, Yim H, Jo S, Choi C. Strategies for Targeted Delivery of Exosomes to the Brain: Advantages and Challenges. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 18;14(3):672. doi: 10.3390/pharmaceutics14030672. PMID: 35336049; PMCID: PMC8948948.
- 5 Stanimirovic DB, Sandhu JK, Costain WJ. Emerging Technologies for Delivery of Biotherapeutics and Gene Therapy Across the Blood-Brain Barrier. *BioDrugs.* 2018 Dec;32(6). - P. 547-559.
- 6 Hammarlund-Udenaes M. Pharmacokinetic Concepts in Brain Drug Delivery // *Drug Delivery to the Brain.* -2022.- Vol.33. -P.173-209.
- 7 Лебедев И.А., Левитина Е.В., Акимжанова А.К., Рахманина О.А., Шторк Т.Э. // Интратекальное введение лекарственных препаратов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(10). - С. 89-92
- 8 С. В. Царенко и др. Ликвороферез и интратекальное введение химио-отерапевтических средств при лечении посттравматических послеоперационных менингитов // III Съезд нейрохирургов России: тез. докл. - СПб., 2012. - С. 444.
- 9 Michael T Nedelcovych, Alexandra J Gadiano, Ying Wu, Arena A Manning, Ajit G Thomas, Saja S Khuder, Seung-Wan Yoo, Jiadi Xu, Justin C McArthur, Norman J Haughey, David J Volsky 1, Rana Rais, Barbara S Slusher. Pharmacokinetics of Intranasal versus Subcutaneous Insulin in the Mouse // *ACS Chem. Neurosci.* - 2018. № 9. -P.- 809-16.
- 10 Черных Н.М. Состояние мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа при изменениях гормонального статуса // *Журнал Российская ринология.* - 2014. - № 4. - С. 57-60.
- 11 Ji JY, Jo A, Won J, Gil CH, Shin H, Kim S, Jeon YJ, Kim HJ. //The nasal symbiont *Staphylococcus* species restricts the transcription of SARS-CoV-2 entry factors in human nasal epithelium. // *iScience.* 2021 Oct 22;24(10):103172. doi: 10.1016/j.isci.2021.103172. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34604720; PMCID: PMC8464034.
- 12 Balasubramaniam SL, Gopalakrishnapillai A, Barwe SP // Ion dependence of Na-K-ATPase-mediated epithelial cell adhesion and migration. // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015 Sep 15;309(6):C437-41. // doi: 10.1152/ajpcell.00140.2015. // Epub 2015 Jul 8. PMID: 26157008; PMCID: PMC4572366.
- 13 Титова М.А., Калигин М.С. и др. Строение органов лимфатической и иммунной систем человека // *Лимфатическая система человека.* -2017. - Учеб-метод. пособие. - С. 13-19.
- 14 Shao X, Liu Q, Zhang C, Zheng X, Chen J, Zha Y, Qian Y, Zhang X, Zhang Q, Jiang X // Concanavalin A-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) nanoparticles for intranasal drug delivery to the cervical lymph nodes. *J Microencapsul.* 2013;30(8):780-6. doi: 10.3109/02652048.2013.788086. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23631383. - P. 780-786
- 15 Порфирьева Н.Н., Семина И.И., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В. // Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор). // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* // 2021;10(4):117-127.
- 16 Norwood J.N., Zhang Q., Card D., Craine A., Ryan T.M., Drew P. J. Anatomical basis and physiological role of cerebrospinal fluid transport through the murine cribriform plate // *eLife Journal.* - 2019. - №8. <https://doi.org/10.7554/eLife.44278>
- 17 Dhaya I., Griton M., Refford G., Amri M., Hiba B., Konsma. J. Pieter. Bacterial lipopolysaccharide-induced systemic inflammation alters perfusion of white matter-rich regions without altering flow in brain-irrigating arteries: Relationship to blood-brain barrier breakdown? // *Journal of Neuroimmunology.* - 2018. - Vol. 314. -P. 67-80.
- 18 Bucchieri F., Farina F., Zummo G, Cappello F. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery? // *J. Anat.* -2015. - Vol.227(5). - P.702-3.
- 19 Ahn J.H., Cho H., Kim J.H., Kim S.H., Ham J.S., Park I., Suh S.H., Hong S.P., Song J.H., Hong Y.K. et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid // *J. Nature.* -2019. -Vol.-572. P.62-66.
- 20 Weller R. O., Kida S., Zhang E. T. Pathways of fluid drainage from the brain—morphological aspects and immunological significance in rat and man // *Journal Brain pathology.* 2012. -№ 2. -Vol.4. - P.277-84.
- 21 Liu Sh., Lam M., Sial Al., Stoodley A. Marcus. Fluid outflow in the rat spinal cord: The role of perivascular and paravascular pathways // *Fluids and Barriers of the CNS.* -2018. -Vol. 15 (1),
- 22 Kim Sh., Ahn Ji H., Yang H et al. Cerebral amyloid angiopathy aggravates perivascular clearance impairment in an Alzheimer's disease mouse model // *Acta Neuropathologica Communications.* -2020. -Vol.8 (1). -P.2-20.
- 23 Горшкова О.П., Шуваева В.Н., Ленцман М.В., Артемьева А.И., Дворецкий Д.П. // Отдаленные последствия кратковременной глобальной ишемии головного мозга. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* // 2014;13(2). С.69-74.
- 24 Рубина Ксения Андреевна. Т-кадгерин в процессах роста, ремоделирования кровеносных сосудов и опухолевой прогрессии: диссертация ... кандидата биологических наук: 03.03.04 / Рубина Ксения Андреевна; [Место защиты: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова]. - Москва, 2015.- 393 с.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Талғатқызы Алтынай – PhD докторант 2 года обучения, НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

Ожмухаметова Эльвира Келгембаева – MD, PhD, клинический фармаколог, ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» Акимата г. Нур-Султан, Казахстан, <https://orcid/0000-0001-5963-855X>

Хайбуллин Талгат Нурмуханович – д.м.н., профессор НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

Казымов Максат Советович – д.м.н., заведующий кафедры семейной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

Хуторянский Виталий Викторович – PhD, профессор Школы Фармации Рэдинг университета, Уайткэйнс, Рединг, Великобритания.

Получена: 24 августа / Принята: 12 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022

УДК [616.12-008.331.1:616.12-007.61/.124.2] - 073.97

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.21.33.010

И.Н. ИБРАГИМОВА¹, Е.В. ЕГОРОВА^{1,2}, А.Б. ТИЛЕУБЕРДИЕВА¹, К.А. ИСМАГУЛОВА¹, А.Д. НУРАХОВА³

¹НУО «Казахстанско - Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан

²Клиника "Вектор Вита", г. Алматы, Республика Казахстан

³НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МЕТОДОМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

Резюме: Артериальная гипертензия является наиболее частой причиной гипертрофии левого желудочка. Целью исследования явилось изучение пациентов с артериальной гипертензией и коморбидными состояниями: ожирением и ишемической болезнью сердца, оценка частоты выявления гипертрофии левого желудочка по электрокардиограмме и эхокардиограмме, оценка типов ремоделирования левого желудочка и связь их с коморбидными состояниями. Материал и методы. Исследование проводилось амбулаторно. У пациентов определялась степень артериальной гипертензии, рассчитывался индекс массы тела, верифицировался сопутствующий диагноз ишемической болезни сердца. Методом эхокардиографии оценивались масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, индекс относительной толщины стенки левого желудочка. У пациентов с ожирением масса миокарда левого желудочка индексировалась дополнительно к росту: масса миокарда левого желудочка /рост 2,7. По электрокардиограмме оценивались вольтажные критерии гипертрофии левого желудочка. Результаты и обсуждение. Выявлено, что в основном обращаются на прием к кардиологу в пациенты с артериальной гипертензией III степени. Одна треть пациентов имеют сопутствующее ожирение, каждый второй – ишемическую болезнь сердца и ее осложнения. У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца чаще встречается гипертрофия левого желудочка и преобладает эксцентрический тип ремоделирования левого желудочка. Заключение. У пациентов с ожирением информативным является оценка гипертрофии левого желудочка по формуле: масса миокарда левого желудочка/рост 2,7. По эхокардиографии гипертрофия левого желудочка выявлялась значительно чаще (42%), чем по электрокардиограмме (13,3%). Чувствительность вольтажных критериев гипертрофии левого желудочка по электрокардиограмме снижается у пациентов с ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование левого желудочка, ожирение, ишемическая болезнь сердца, индекс массы миокарда, вольтажные критерии гипертрофии левого желудочка.

И.Н. Ибрагимова¹, Е.В. Егорова^{1,2}, А.Б. Тилеубердиева¹,
К.А. Исмагулова¹, А.Д. Нурахова³

¹МЕББМ "Қазақстан - Ресей медицина университеті" жоғары оқу орнынан кейінгі білім берудің кардиология курсы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

²Клиника "Вектор Вита", Алматы қ., Қазақстан Республикасы

³АҚЕ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті", Алматы қ., Қазақстан Республикасы

I.N. Ibragimova¹, E.V. Egorova^{1,2}, A.B. Tileuberdieva¹,
K.A. Ismagulova¹, A.D. Nurakhova³

¹Kazakh-Russian Medical University Non-governmental higher education institution, Almaty, Kazakhstan

²Clinic "Vector Vita", Almaty, Kazakhstan

³Non-profit joint stock company Asfendiyarov Kazakh National Medical University Almaty, Kazakhstan

АМБУЛАТОРЛЫҚ-ЕМХАНА КЕЗЕҢДЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ЖӘНЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ ӘДІСІМЕН АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ ЖӘНЕ КОМОРБИДТІК ПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА СОЛ ЖАҚ ҚАРЫНШАНЫҢ ГИПЕРТРОФИЯСЫН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

Түйін: артериялық гипертензия-сол жақ қарыншаның гипертрофиясының жиі кездесетін себебі. Зерттеудің мақсаты Артериялық гипертензиясы және коморбидтік жағдайы: семіздік пен жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарды зерттеу, электрокардиограмма және эхокардиограмма бойынша сол қарыншаның гипертрофиясын анықтау жиілігін бағалау, сол қарыншаның қалпына келтіру түрлерін бағалау және олардың коморбидтік жағдайына байланысы болып табылады. Материал және әдістер. Зерттеу амбулаториялық негізде жүргізілді. Емделушілерде артериялық гипертензия дәрежесі анықталды, дене салмағының индексі есептелді, жүректің ишемиялық ауруының қатар жүретін диагнозы верификацияланды. Эхокардиография әдісімен сол жақ қарыншаның миокард массасы, сол жақ қарыншаның миокард массасының индексі, сол жақ қарыншаның қабырғасының салыстырмалы қалыңдығының индексі бағаланды. Семіздікпен ауыратын науқастарда сол жақ қарыншаның миокард массасы өсуге қосымша индекстелді: сол жақ қарыншаның миокард массасы / өсу 2,7. Сол жақ қарыншаның гипертрофиясының вольтаждық критерийлері электрокардиограмма бойынша бағаланды. Нәтижелер мен талқылау. Негізінен III дәрежелі артериялық гипертензиясы бар науқастарды кардиологқа қабылдауға жүгінетіні анықталды. Науқастардың үштен бір бөлігі семіздік, екіншісінде жүректің ишемиялық ауруы және оның асқынулары бар. Артериялық гипертензиясы бар науқастарда жүректің ишемиялық ауруымен бірге сол жақ қарыншаның гипертрофиясы жиі кездеседі және сол жақ қарыншаны қалпына келтірудің эксцентрілік түрі басым болады. Қорытынды. Семіздікпен ауыратын науқастарда формула бойынша сол жақ қарыншаның гипертрофиясын бағалау ақпаратты болып табылады: сол жақ қарыншаның миокард массасы/өсуі 2,7. Эхокардиография бойынша сол жақ қарыншаның гипертрофиясы электрокардиограммаға (13,3%) қарағанда едәуір жиі (42%) анықталды. Электрокардиограмма бойынша сол жақ қарыншаның гипертрофиясының вольтаждық критерийлерінің сезімталдығы семіздікке шалдыққан науқастарда төмендейді.

Түйінді сөздер: артериялық гипертензия, сол жақ қарыншаның гипертрофиясы, сол жақ қарыншаның қалпына келуі, семіздік, жүректің ишемиялық ауруы, миокард массасының индексі, сол жақ қарыншаның гипертрофиясының вольтаждық критерийлері.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) - одно из распространенных заболеваний, которое в свою очередь, является важнейшим модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска. Повышение артериального давления (АД) связано с увеличением риска развития инфарктов миокарда (ИМ), мозговых инсультов и ускорением прогрессирования хронических заболеваний почек [1].

COMPARATIVE ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND COMORBID PATHOLOGY BY ECHOCARDIOGRAPHY AND ELECTROCARDIOGRAPHY AT THE OUTPATIENT STAGE

Resume: Arterial hypertension is the most common cause of left ventricular hypertrophy. The aim of the study was to study patients with arterial hypertension and comorbid conditions: obesity and coronary heart disease, to assess the frequency of detection of left ventricular hypertrophy by electrocardiogram and echocardiogram, to assess the types of left ventricular remodeling and their relationship with comorbid conditions. Material and methods. The study was conducted on an outpatient basis. In patients, the degree of arterial hypertension was determined, the body mass index was calculated, and the concomitant diagnosis of coronary heart disease was verified. Echocardiography was used to evaluate the mass of the left ventricular myocardium, the mass index of the left ventricular myocardium, and the index of the relative wall thickness of the left ventricle. In obese patients, left ventricular myocardial mass was indexed in addition to height: left ventricular myocardial mass/height 2.7. The electrocardiogram was used to assess the voltage criteria for left ventricular hypertrophy. Results and discussion. It was revealed that patients with arterial hypertension of the III degree mostly apply for an appointment with a cardiologist. One third of patients have concomitant obesity, every second - ischemic heart disease and its complications. In patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease, LV hypertrophy is more common and the eccentric type of left ventricular remodeling predominates. Conclusion. In obese patients, it is informative to evaluate left ventricular hypertrophy according to the formula: left ventricular myocardial mass/height 2.7. Echocardiography revealed left ventricular hypertrophy much more frequently (42%) than electrocardiogram (13.3%). The sensitivity of the voltage criteria for left ventricular hypertrophy according to the electrocardiogram decreases in obese patients.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, left ventricular remodeling, obesity, coronary heart disease, myocardial mass index, voltage criteria for left ventricular hypertrophy.

Пациенты с АГ, как правило, имеют одну или несколько сопутствующих патологий. К наиболее часто встречающимся коморбидным состояниям относятся: сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная болезнь и другие. Коморбидность приводит к взаимному отягощению течения заболеваний, нередко затрудняет их диагностику, а так же

влияет на особенности выбора антигипертензивных препаратов [2].

АГ является наиболее частой причиной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ служит самостоятельным предиктором неблагоприятного течения заболевания у больных с АГ [3]. Прогноз больных с АГ зависит от степени поражения органов мишеней, в первую очередь наличия ГЛЖ, которая в свою очередь служит самостоятельным предиктором ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. В связи большим прогностическим значением ГЛЖ, важна своевременная ее диагностика и профилактика.

Целью исследования явилось изучение амбулаторной популяции пациентов с АГ и коморбидными состояниями: ожирением и ишемической болезнью сердца (ИБС), выявление ГЛЖ по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиограммы (ЭХОКГ) и типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), связь их с коморбидными состояниями.

Материалы и методы. Сплошное 3-х месячное поперечное скрининговое исследование пациентов с АГ с целью выявления сопутствующих коморбидных состояний (ожирения и ИБС) и ГЛЖ по ЭКГ и ЭХОКГ проводилось в клинике «Вектор Вита». Критерии включения: в исследование включались пациенты, пришедшие на амбулаторный прием с установленной артериальной гипертензией. Каждый пациент был обследован однократно.

На осмотре у пациентов определялась степень АГ, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) для определения избыточной массы тела и ожирения. Антропометрическое обследование проводили по стандартным методикам с измерением массы тела и длины тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{длина тела (м}^2\text{)}$. Массу тела оценивали в зависимости от величины ИМТ, используя классификацию ВОЗ [4]: ИМТ 18,50–24,99 – нормальная масса тела, ИМТ 25,00–29,99 – избыточная масса тела, ИМТ 30,00–34,99 – ожирение I степени, ИМТ 35,00–39,99 – ожирение II степени, ИМТ 40,00 и более – ожирение III степени.

Диагноз АГ и ее степень устанавливались согласно Протоколам диагностики и лечения РЦРЗ МЗ РК 2018г. [5]. Сопутствующий диагноз ИБС устанавливался на основании клинико-anamnestических данных, в том числе информации о перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), на основании данных ЭКГ, проведенных коронароангиографий.

Пациентам на приеме проводилась ЭХОКГ с целью выявления ГЛЖ. ЭХОКГ проводилась на аппарате PHILIPS CX-50 (Голландия) по стандартной методике в В- и М- режимах.

По ЭХОКГ оценивались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС), типы ремоделирования ЛЖ. Определялись структурные показатели ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР), толщина межжелудочковой перегородки (тМЖП) в диасто-

лу, толщина задней стенки ЛЖ (тЗСЛЖ) в диастолу [6]. Для диагностики ремоделирования левого желудочка определялись: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле: $\text{ММЛЖ, гр} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$ [7,8] ИММЛЖ определялся по формуле: $\text{ИММЛЖ} / \text{площадь поверхности тела}$; ОТС - по формуле: $2 \times \text{тЗСЛЖ} / \text{КДР}$ [6].

Оценка геометрической модели левого желудочка проводилась с учетом ИММЛЖ и ОТС: нормальная геометрия — $\text{ИММ} < 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $< 95 \text{ г/м}^2$ для женщин, $\text{ОТС} \geq 0,43$; эксцентрическая гипертрофия — увеличение ИММ при нормальном ОТС; концентрическое ремоделирование — нормальный ИММ, $\text{ОТС} \geq 0,43$; концентрическая гипертрофия — увеличение ИММ, $\text{ОТС} \geq 0,43$ [6, 9, 10].

У пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$) Масса миокарда ЛЖ индексировалась дополнительно к росту: $\text{ММЛЖ} / \text{рост}, 2,7$ (критериями гипертрофии ЛЖ считались: $> 50 \text{ г/м}^2, 7$ у мужчин, $> 47 \text{ г/м}^2, 7$ у женщин) [9,10].

На приеме пациентам однократно регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Для оценки ГЛЖ оценивались вольтажные критерии: индекс Соколова-Лайона (сумма амплитуды зубца S в V1 и зубца R в V5 или V6 в мм), высота зубца R в AVL в мм и Корнельское вольтажное произведение (сумма амплитуды зубцов R в AVL и S в V3, в мм, умноженная на продолжительность QRS в миллисекундах (мс)). ГЛЖ считалось обнаружение хотя бы одного положительного критерия: индекс Соколова-Лайона более 35мм, высота зубца R в AVL более или равна 11 мм и Корнельское вольтажное произведение более 2440 мм·мс [9,10].

Результаты. Обследовано 90 больных АГ в возрасте от 34 до 85 лет [средний возраст (59 ± 5) года], из них 42 мужчин, 48 женщин. АГ I степени была диагностирована у 17 (18,9 %), II степени у 22 (24,4 %), III степени — у 51 (56,7 %) пациента. Из представленных данных следует, что в основном в поликлинику обращаются пациенты с АГ III степени, в то время как у пациентов с начальными стадиями АГ обращаемость низкая. Для дальнейшего анализа данных представляется важным тот факт, что изучаемая группа пациентов на 56,7% представлена III степенью АГ.

В нашем исследовании было установлено, что 41 (45,6 %) пациент имели избыточную массу тела ($\text{ИМТ} 25,0-29,9$), а у 32 (35,5 %) - имелось ожирение. I степень ожирения (индекс массы тела 30—34,9 кг/м²) выявлена у 27 (84,4 %), II степень ожирения (индекс массы тела 35—39,9 кг/м²) у 3 (9,4 %) и III степень ожирения (индекс массы тела 40—44,9 кг/м²) у 2 (6,2 %) больных. Распределение пациентов с АГ в зависимости от ИМТ представлено на рисунке 1.

Избыточная масса тела и ожирение являются одним из самых распространенных факторов риска, повышающих развитие болезней системы кровообращения и влияющих на сердечно-сосудистые осложнения в целом. По данным Казахской академии питания — «более половины взрослого населения Казахстана (55,5% женщин и 49,2% мужчин) страдают из-

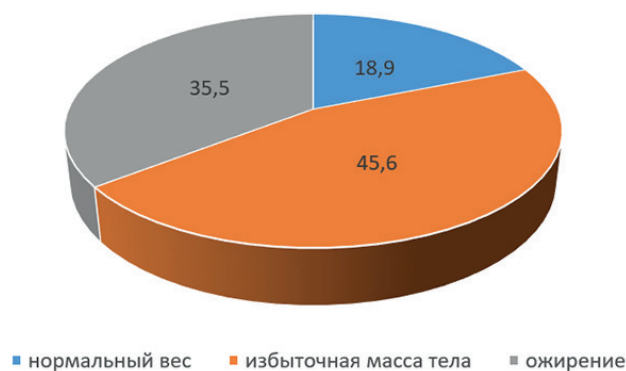


Рисунок 1 - Распределение пациентов с АГ в зависимости от ИМТ



Рисунок 2 - Типы ремоделирования ГЛЖ, выявленные у больных АГ (%)

быточной массой тела или ожирением». Частота выявления ожирения так же увеличивается с возрастом. [11]. По нашим данным - у 81,2 % пациентов масса тела превышала норму (ИМТ>25): у 38 (42%) женщин и у 35 (39%) мужчин. Каждый третий пациент имел ожирение (ИМТ>30). Среди обследованных пациентов с АГ преобладала I степень ожирения. Таким образом, выявлена высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения у пациентов с АГ, что следует учитывать при расчете степени риска АГ и соответственно, подбора гипотензивной терапии.

У 44 (47%) больных АГ сочеталась с ИБС, в том числе у 9 пациентов на ЭКГ зарегистрированы рубцовые изменения с зубцом Q. У 16 (17,8%) пациентов с АГ и ИБС имелось также ожирение.

Таким образом, изолированная АГ на амбулаторном приеме встречается реже. Чаще мы имеем дело с коморбидными пациентами.

Всего по ЭХОКГ ГЛЖ выявлена у 38 (42,2 %) пациентов с АГ. По типам ремоделирования: концентрическое ремоделирование – у 9 (10%) пациентов, концентрическая гипертрофия – у 5 (5,6%) пациентов и эксцентрическая гипертрофия – у 24 (26,6%) пациен-

тов. Распределение по типам ремоделирования ГЛЖ представлено на рисунке 2:

Полученные данные совпадают с литературными данными: по наблюдениям А. Ganau и R. Devereux от типа ремоделирования левого желудочка при АГ зависит риск развития сердечно-сосудистых осложнений. «Наименее благоприятной в плане прогноза является концентрическая ГЛЖ: вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет составляет 30%, далее следует эксцентрическая ГЛЖ - 25%, концентрическое ремоделирование - 25% и нормальный тип геометрии - 9%» [12].

Типы ремоделирования ЛЖ в зависимости от стадии АГ представлены в таблице 1.

Примечание: КР - Концентрическое ремоделирование, КГ - Концентрическая гипертрофия, ЭГ - Эксцентрическая гипертрофия ГЛЖ выявляется часто уже у пациентов со II степенью АГ (40,9%), причем с III степенью АГ встречается примерно с такой же частотой (52,9%). При этом среди пациентов с II и III степенью АГ не выявлено четкого преобладания определенного типа ремоделирования ЛЖ. Возможно, это связано с разной продолжительностью гипертонии у пациентов, а также с наличием коморбидных заболеваний. У пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30) Масса миокарда ЛЖ также индексировалась к росту: ММЛЖ/рост^{2,7} (критериями гипертрофии ЛЖ считались: >50 г/м^{2,7} у мужчин, >47 г/м^{2,7} у женщин) [11,12]. Использование нового индекса ММЛЖ/рост^{2,7} – позволило дополнительно выявить ГЛЖ у 2 пациентов (ожирение I степени - 1 пациент и ожирение II степени – 1 пациент). Например: женщина Ш., 60 лет. Рост = 155 см, вес = 78 кг. ИМТ = 32,5кг/м² – ожирение I степени. Площадь поверхности тела = 1,8 кг/м². По данным ЭХОКГ: ММЛЖ = 162,3г/м², ИММЛЖ = 91,7г/м², ОТС = 0,34. Применяем формулу для расчета ГЛЖ при ожирении: ММЛЖ/рост^(2,7)=162,3/1,55^(2,7)= 48,3 г/м^{2,7}. Таким образом, у пациентов даже с I степенью ожирения целесообразно использовать дополнительный критерий для выявления ГЛЖ.

При изучении ГЛЖ у пациентов с изолированной АГ и АГ, в сочетании с ожирением и (или) ИБС (таблица 2), наиболее часто ГЛЖ выявлена в группе пациентов с АГ и ИБС и АГ с ожирением и ИБС. В этих же двух подгруппах наиболее часто встречается эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ.

Тогда мы рассмотрели типы ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ в двух подгруппах: без ИБС и с ИБС (таблица 3). У пациентов с АГ в сочетании с ИБС значительно чаще встречается ГЛЖ и при этом преобладает эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. Таким образом, сопутствующая артериальной гипертонии ИБС является важным фактором, влияющим на процессы ремоделирования ЛЖ.

При анализе ЭКГ у 27 пациентов (30%) выявлены блокады ножек пучка Гиса и рубцовые изменения – что затрудняло у них оценку вольтажных критериев. Проанализировать по ЭКГ критерии гипертрофии ЛЖ воз-

Таблица 1 - Типы ремоделирования ЛЖ в зависимости от стадии АГ

Степени АГ	Кол-во больных	Норма	КР	КГ	ЭГ	ГЛЖ абс.число и (%)
I	17	15	1	0	1	2 (11,8%)
II	22	13	1	2	6	9 (40,9%)
III	51	24	7	3	17	27 (52,9%)

Таблица 2 - Типы ремоделирования ЛЖ по нозологиям у больных АГ

Подгруппы	ГЛЖ (абс)	ГЛЖ (%)	КР (абс)	КГ (абс)	ЭГ (абс)
АГ	13	43,3%	3	3	7
АГ + ИБС	13	46,6%	3	1	9
АГ + ожирение	2	12,5%	2	0	0
АГ + ИБС + ожирение	10	62,5%	1	1	8

Примечание: КР - Концентрическое ремоделирование, КГ - Концентрическая гипертрофия, ЭГ - Эксцентрическая гипертрофия

Таблица 3 - Типы ремоделирования ЛЖ у больных АГ и АГ с ИБС

Подгруппы	Всего пациентов	ГЛЖ (абс)	ГЛЖ (%)	КР (абс)	КГ (абс)	ЭГ (абс)
АГ без ИБС	46 (47%)	15	32,6%	5	3	7
АГ с ИБС	44 (53%)	23	52,3%	4	2	17

Примечание: КР - Концентрическое ремоделирование, КГ - Концентрическая гипертрофия, ЭГ - Эксцентрическая гипертрофия

Таблица 4 - Выявление ГЛЖ по данным ЭХОКГ и ЭКГ у пациентов с АГ в зависимости от ИМТ

Группы пациентов	Всего пациентов	ЭХОКГ	ЭКГ
АГ и ИМТ <30	58	26 (44,8%)	9 (15,5%)
АГ и ИМТ>30	32	12 (37,5%)	3 (9,4%)
Всего с АГ	90	38 (42,2%)	12 (13,3%)

можно было у 63 пациента (70 %). Всего из 90 обследуемых вольтажные критерии по ЭКГ позволили выявить ГЛЖ у 12 (13,3 %) пациентов с АГ. Нами была изучена частота выявления критериев ГЛЖ по ЭКГ у пациентов с АГ в зависимости от ИМТ (таблица 4). По ЭХОКГ гипертрофия ЛЖ выявлялась значительно чаще (42%), чем по ЭКГ (13,3%). При этом частота выявления ГЛЖ у пациентов с ожирением и без ожирения была сопоставима. Диагностировать ГЛЖ по ЭКГ удавалось значительно реже, особенно у пациентов с ожирением. Таким образом, чувствительность вольтажных критериев ГЛЖ по ЭКГ снижается у пациентов с ожирением.

Обсуждение. Согласно полученным данным следует, что в основном в поликлинику обращаются пациенты с АГ III степени, в то время как у пациентов с начальными стадиями АГ обращаемость низкая. Для дальнейшего анализа данных представляется важным тот факт, что изучаемая популяция пациентов на 56,7% представлена III степенью АГ.

Избыточная масса тела и ожирение являются одним из самых распространенных факторов риска, повы-

шающих развитие болезней системы кровообращения и влияющих на сердечно-сосудистые осложнения в целом. По данным Казахской академии питания – «более половины взрослого населения Казахстана (55,5% женщин и 49,2% мужчин) страдают избыточной массой тела или ожирением». [10]. Частота выявления ожирения так же увеличивается с возрастом. [11]. По нашим данным - у 81,2 % пациентов масса тела превышала норму (ИМТ>25): у 38 (42%) женщин и у 35 (39%) мужчин. Каждый третий пациент имел ожирение (ИМТ>30). Среди обследованных пациентов с АГ преобладала I степень ожирения. Таким образом, выявлена высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения у пациентов с АГ, что следует учитывать при расчете степени риска АГ и подбора гипотензивной терапии.??? Среди пациентов с АГ также выявлена высокая распространенность с ИБС: у 47% больных, в том числе у 17,8% пациентов с АГ и ИБС имелось также ожирение.

Таким образом, изолированная АГ на амбулаторном приеме встречается реже. Чаще мы имеем дело с коморбидными пациентами.

ГЛЖ по данным ЭХОКГ выявлена 42,2 % пациентов с АГ. По типам ремоделирования выявлено преобладание эксцентрической гипертрофии – у 26% пациентов, далее следовало концентрическое ремоделирование – у 10% и концентрическая гипертрофия – у 5,6% пациентов. Полученные данные совпадают с литературными данными: по наблюдениям A. Ganau и R. Devereux от типа ремоделирования левого желудочка при АГ зависит риск развития сердечно-сосудистых осложнений. «Наименее благоприятной в плане прогноза является концентрическая ГЛЖ: вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет составляет 30%, далее следует эксцентрическая ГЛЖ - 25%, концентрическое ремоделирование - 25% и нормальный тип геометрии - 9%» [12].

При анализе связи ГЛЖ и типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от степени АГ нами выявлено, что ГЛЖ встречается часто уже у пациентов со II степенью АГ (40,9%), причем с III степенью АГ встречается примерно с такой же частотой (52,9%). Было бы очень полезно проанализировать длительность АГ у пациентов, т.к. степень не всегда коррелирует с длительностью заболевания, однако далеко не все пациенты могут четко указать длительность заболевания. Поэтому примерную продолжительность АГ, указанную пациентами, мы не рискнули включить в анализ. Так же среди пациентов с II и III степенью АГ не выявлено четкого преобладания определенного типа ремоделирования ЛЖ. Возможно, это связано с разной продолжительностью гипертензии у пациентов, а также с наличием коморбидных заболеваний.

Использование нового индекса ММЛЖ/рост^{2,7} у пациентов с ожирением позволило дополнительно выявить ГЛЖ у 2 пациентов, в том числе один пациент был с ожирением I степени. Таким образом, даже у пациентов с I степенью ожирения целесообразно использовать дополнительный критерий для выявления ГЛЖ. Когда мы рассмотрели типы ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС, то пришли к выводу, что у пациентов с АГ в сочетании с ИБС значительно чаще встречается ГЛЖ и при этом преобладает эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. Таким образом, сопутствующая артериальной гипертензии ИБС является важным фактором, влияющим на процессы ремоделирования ЛЖ. По ЭХОКГ гипертрофия ЛЖ выявлялась значительно чаще (42%), чем по ЭКГ (13,3%). При этом частота выявления ГЛЖ у пациентов с ожирением и без ожирения была сопоставима. Диагностировать ГЛЖ по ЭКГ удавалось значительно реже, особенно у пациентов с ожирением. Таким образом, чувствительность вольтажных критериев ГЛЖ по ЭКГ снижается у пациентов с ожирением.

Заключение. ГЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. В процессе ремоделирования левого желудочка под повреждающим действием систолической перегрузки происходит целый

ряд изменений, который возникает на всех уровнях патогенеза. В процесс сердечного ремоделирования вовлекаются все виды клеток, присутствующие в миокарде: миоциты, интерстициальные клетки, сосудистый эндотелий и иммунные клетки и одновременно происходит увеличение содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Указанные морфологические изменения приводят к постепенному изменению геометрии и массы миокарда, что в свою очередь ведет к развитию диастолической и позже - систолической дисфункции левого желудочка, нарушению коронарного кровообращения и сердечного ритма [3].

Такое грозное осложнение АГ как ГЛЖ можно предотвратить на ранних этапах развития заболевания. Пациенты с АГ обращаются на прием к кардиологу в основном с АГ 3 степени и сопутствующей ИБС, в то время как пациенты с начальными стадиями АГ выпадают из поля зрения медицинских работников. Необходимо повышать информированность населения об АГ и ее последствиях, активно выявлять и лечить АГ на ранних стадиях

Амбулаторные пациенты с АГ – это в основном люди среднего возраста, только треть из которых имеют изолированную АГ. Чаще мы имеем дело с коморбидными пациентами: одна треть пациентов имеют сопутствующее ожирение, каждый второй – ИБС и ее осложнения. Сопутствующая артериальной гипертензии ИБС является важным фактором, влияющим на процессы ремоделирования ЛЖ, чаще приводящая к гипертрофии ЛЖ с преобладанием эксцентрического типа ремоделирования. Пациентам с АГ и коморбидной патологией высокого и очень высокого риска для обеспечения регресса ГЛЖ в процессе лечения необходимо использовать органопротективный эффект препаратов. Комбинированная терапия с начала лечения связана с большей защитой от сердечно-сосудистых заболеваний (включая предотвращение как цереброваскулярных, так и коронарных событий) по сравнению с начальной монотерапией и последующим переходом к комбинированной терапии [1, 2].

Сравнение диагностических возможностей выявления ГЛЖ показало, что по ЭХОКГ гипертрофия ЛЖ выявлялась значительно чаще (42%), чем по ЭКГ (13,3%). При этом частота выявления ГЛЖ по ЭХОКГ у пациентов с ожирением и без ожирения была сопоставима. У пациентов с ожирением важно оценивать ГЛЖ по формуле: ММЛЖ/рост^{2,7}, что позволяет дополнительно выявлять пациентов с ГЛЖ. Диагностировать ГЛЖ по ЭКГ удавалось значительно реже, особенно у пациентов с ожирением. Таким образом, чувствительность вольтажных критериев ГЛЖ по ЭКГ снижается у пациентов с ожирением.

Необходимо включать ЭХОКГ для выявления ГЛЖ, в план обследования больных гипертонией, поскольку это позволяет выявить пациентов высокого и очень высокого риска, что является важным для подбора гипотензивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кобалова Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.А., Виллевалде С.В., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3): 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- 2 Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошчицин В.Л., Каратеев А.Е., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- 3 Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Поражение сердца при артериальной гипертензии. Лекарственные методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию. Медицинский алфавит. 2017;1(13):35-38.
- 4 World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2000.
- 5 Жусупова Г.К., Джунусбекова Г.А., Загорюла Н.Л., Абseitова С.Р., Тундыбаева М.К., Макалкина Л.Г., Игимбаева Г.Т. Протокол диагностики и лечения АГ РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2018.
- 6 Roberto M Lang., Luigi P Badano., Victor Mor-Avi., Jonathan Afilalo., Anderson Armstrong 1., Laura Ernande., Frank A Flachskampf., Elyse Foster., Steven A Goldstein., Tatiana Kuznetsova... Jens-Uwe Voigt. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography und the European Association of Cardiovascular imaging/ Journal of the American Society of Echocardiography January 2015. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- 7 Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55:613-618.
- 8 Задорожная М.П., Разумов В.В. Спорные вопросы эхокардиографического определения массы миокарда левого желудочка и его гипертрофии (аналитический обзор и собственные наблюдения). Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6.
- 9 Oliveira C.B., Spine J. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.
- 10 Кобалава Ж.Д., Колесик Э.Л., Троицкая Е.А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. 2019;28(2):7-18. doi 10.32756/0869- 5490-2019-2-7-18
- 11 Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Мусалиева А.Т., Кожумбаева К.М., Исабекова Х., Кожабекова Б.Н., Акпанова Д.М., Алиева Г.Р., Ахыт Б.А. Распространенность факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (по данным эпидемиологического исследования г. Актобе и Актобинской области). Medicine (Almaty). - 2017. – No 5 (179). – P. 9-16.
- 12 Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550-1558.

REFERENCE

- 1 Zh. D. Kobalova, A. O. Konradi, S. V. Nedogoda, E. V. Shlyakhto, G. P. Arutyunov, E. I. Baranova, O. L. Barbarash, and S. A. Boitsov, Vavilova T.A., Villevalde S.V., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- 2 R. G. Oganov, V. I. Simanenkova, I. G. Bakulina, N. V. Bakulina, O. L. Barbarash, S. A. Boitsov, S. A. Boldueva, and N. P. Garganeeva, Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Shalnova S.A. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(1):5–66 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- 3 Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Heart failure in arterial hypertension. Medicinal methods of influence on hypertension and contractile dysfunction. Medical alphabet. 2017;1(13):35-38.
- 4 World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2000.
- 5 Zhusupova G.K., Dzhunusbekova G.A., Zagorulya N.L., Abseitova S.R., Tundybaeva M.K., Makalkina L.G., Igimbaeva G.T. Protocol for the diagnosis and treatment of hypertension RCHD (Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan) Version: Clinical Protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan – 2018.
- 6 Roberto M Lang., Luigi P Badano., Victor Mor-Avi., Jonathan Afilalo., Anderson Armstrong 1., Laura Ernande., Frank A Flachskampf., Elyse Foster., Steven A Goldstein., Tatiana Kuznetsova... Jens-Uwe Voigt. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography und the European Association of Cardiovascular imaging/ Journal of the American Society of Echocardiography January 2015. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- 7 Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55:613-618.
- 8 Zadorozhnaya MP, Razumov VV Controversial issues of echocardiographic determination of left ventricular myocardial mass and its hypertrophy (analytical review and own observations). Modern problems of science and education. - 2015. - No. 6.
- 9 Oliveira C.B., Spine J. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.
- 10 Kobalava Zh.D., Kolesik E.L., Troitskaya E.A. Modern European guidelines for arterial hypertension: updated positions and unresolved issues. 2019;28(2):7-18. doi 10.32756/0869-5490-2019-2-7-18
- 11 Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Musagalieva A.T., Koshumbaeva K.M., Isabekova Kh., Kozhabekova B.N., Akpanova D.M., Alieva G.R., Akhyt B. BUT. The prevalence of risk factors for major cardiovascular diseases (according to an epidemiological study in Aktobe and Aktobe region). Medicine (Almaty). - 2017. - No. 5 (179). – P. 9-16.
- 12 Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550-1558.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Ибрагимова Индира Наримановна, к.м.н., заведующая курсом кардиологии постдипломного образования Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: +77017201747, e-mail: indiranarimanovna@mail.ru, ORCID: 0000 0002 8900 4256

Егорова Елена Владимировна, к.м.н., ассистент курса кардиологии постдипломного образования Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: +77071316841, e-mail: elenaegorova68@mail.ru, ORCID: 0000 0002 3731 923X

Тилеубердиева Асем Бахытовна, резидент III года обучения курса кардиологии постдипломного образования Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: +77078308752, e-mail: asema_93_26@bk.ru, ORCID: 0000 0003 3373 7079

Исмагулова Камшат Абдырахмановна, резидент III года обучения курса кардиологии постдипломного образования Казахстанско-Российского медицинского университета, тел.: +77474782794, e-mail: Kamshat_94@mail.ru, ORCID: 0000 0003 1395 1668

Нурахова Алма Дандыбаевна, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии с курсом биофизики КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, тел.: +77059904880, e-mail: nad7788@mail.ru, ORCID: 0000 0003 0048 1396

Получена: 20 июля / Принята: 9 августа / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616.981.21
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.89.94.011

Г.Г. ШАЙМЕРДЕНОВА, Г.Н. АБУОВА

Южно-Казахстанская Медицинская Академия г.Шымкент, Казахстан

УСПЕШНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКМО ПРИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Резюме. Экстракорпоральная мембранная оксигенация — это инвазивный метод оксигенации при острой респираторной недостаточности. ЭКМО обеспечивает газообмен и устраняет повреждение легких, в результате ИВЛ. Данный метод жизнеобеспечения является находкой для пациентов с COVID-19, осложненных ОРДС и не реагирующих на обычное лечение. Использование ЭКМО дает дополнительное время для устранения основной причины заболевания, тем самым предоставляет возможность спасти жизнь пациента. В данной статье представляется история болезни 29-летней беременной в сроке 30-31 недель, поступившая в инфекционный стационар с диагнозом КВИ COVID-19 тяжелой степени, осложненная ОРДС. В лечении, которой был успешно применен вена-венозный ЭКМО. Пациенты, которые не реагируют на обычную искусственную вентиляцию легких, могут быть претендентами на лечение с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) в учреждениях с соответствующими ресурсами (оборудованием и персоналом). В результате исследования было выяснено, что применение ЭКМО для беременных с дыхательной недостаточностью имело положительный эффект в исходе лечения. Данные относительно использования ЭКМО у пациентов с дыхательной недостаточностью и COVID-19 невелики, поэтому медицинское сообщество нуждается в дальнейшем исследовании подобных случаев.

Ключевые слова: ЭКМО, беременные, COVID-19, механическая вентиляция.

Г.Г. Шаймерденова, Г.Н. Абуова

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы

Жұқпалы аурулар және тері-венерология кафедрасы

Шымкент, Қазақстан

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕ КОВИД-19 ҮШІН ЭКМО-НЫ ТАБЫСТЫ ПАЙДАЛАНУ (КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ)

Түйін. Экстракорпоральды мембрананы оттегімен қамтамасыз ету - жедел тыныс алу жеткіліксіздігінде оттегімен қамтамасыз етудің инвазивті әдісі. ЕСМО газ алмасуды қамтамасыз етеді және механикалық желдету нәтижесінде өкпенің зақымдануын жояды. Тіршілікті қолдаудың бұл әдісі әдеттегі емге жауап бермейтін ARDS-пен асқынған COVID-19 пациенттері үшін құдайдың сыйы. ЕСМО қолдану аурудың негізгі себебін жоюға қосымша уақыт береді, сол арқылы науқастың өмірін сақтап қалуға мүмкіндік береді. Бұл мақалада 29 жастағы жүкті әйелдің 30-31 апталық, қабылданған, науқастың тарихы берілген. ЖРВИ-мен асқынған ауыр CVI COVID-19 диагнозымен жұқпалы аурулар ауруханасына. Вена-веноздық ЭКМО сәтті қолданылған емдеуде. Кәдімгі механикалық вентиляцияға жауап бермейтін пациенттер жеткілікті ресурстары (жабдықтары мен қызметкерле-

Gulbanu G. Shaimerdenova, Gulzhan N. Abuova

Department of Infectious Diseases and Dermatovenereology

South Kazakhstan Medical Academy

Shymkent, Kazakhstan

SUCCESSFUL USE OF ECMO FOR COVID-19 IN PREGNANT WOMEN (clinical case)

Annotation. Extracorporeal membrane oxygenation is an invasive method of oxygenation for acute respiratory failure. ECMO provides gas exchange and eliminates damage to the lungs, as a result of mechanical ventilation. This life support method is a godsend for patients with COVID-19 complicated by ARDS who do not respond to conventional treatment. The use of ECMO gives additional time to eliminate the underlying cause of the disease, thereby providing an opportunity to save the patient's life. This article presents the case history of a 29-year-old pregnant woman at 30-31 weeks of age, admitted to an infectious diseases hospital with a diagnosis of severe CVI COVID-19, complicated by ARDS. In a treatment that has been successfully applied vein-venous ECMO. Patients who do not respond to conventional mechanical ventilation may be eligible for treatment with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) at facilities with adequate resources (equipment and staff). As a result

рі) бар мекемелерде экстракорпоральды мембраналық оттегімен (ЕСМО) емдеуге жарамды болуы мүмкін. Зерттеу нәтижесінде тыныс алу жеткіліксіздігі бар жүкті әйелдерге ЭКМО қолдану емнің нәтижесіне оң әсер еткені анықталды. Тыныс алу жеткіліксіздігі және COVID-19 бар емделушілерде ЕСМО қолдану туралы деректер шектеулі, сондықтан медициналық қауымдастық мұндай жағдайлар бойынша қосымша зерттеулерді қажет етеді. **Түйінді сөздер:** ЕСМО, жүкті әйелдер, COVID-19, механикалық желдету.

of the study, it was found that the use of ECMO for pregnant women with respiratory failure had a positive effect on the outcome of treatment. Data regarding the use of ECMO in patients with respiratory failure and COVID-19 is limited, so the medical community needs further research on such cases.

Key words: ECMO, pregnant women, COVID-19, mechanical ventilation.

Введение. COVID-19 представляет собой малоизученный процесс в отношении системы мать-плацента-плод, и является дилеммой для медицинского сообщества, ответы на которые пока не найдены. Среди пациентов с COVID-19 в Ухане у 31% из них прогрессировал ОРДС, а некоторые случаи даже осложнялись переходом от тяжелого ОРДС, рефрактерного к искусственной вентиляции легких (ИВЛ), с высокой смертностью. У малого количества пациентов с COVID-19 (в Китае и Италии – от 2 до 5%) развивается тяжелая дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), требующие интенсивной терапии. При этом, были зарегистрированы случаи перехода от тяжелого ОРДС, рефрактерного к искусственной венти-

ляции легких (ИВЛ) [1]. Но у таких пациентов летальность очень высока. В настоящее время ЭКМО является возможным средством спасения жизни у пациентов COVID-19 с тяжелыми формами ОРДС [2]. Применение ЭКМО коррелировало с более низкими показателями смертности в сравнении со стандартной терапией в когортном исследовании пациентов [3]. Представляем клинический случай беременной в сроке 30-31 недель, поступившей в инфекционный стационар с диагнозом КВИ тяжелой степени, осложненная ОРДС. В терапии был успешно применен вена-венозный ЭКМО. Пациентка, принимавшая участие в данном исследовании, проинформирована, и получено согласие на включение ее личных данных в статью.

INITIAL ELSO GUIDANCE DOCUMENT

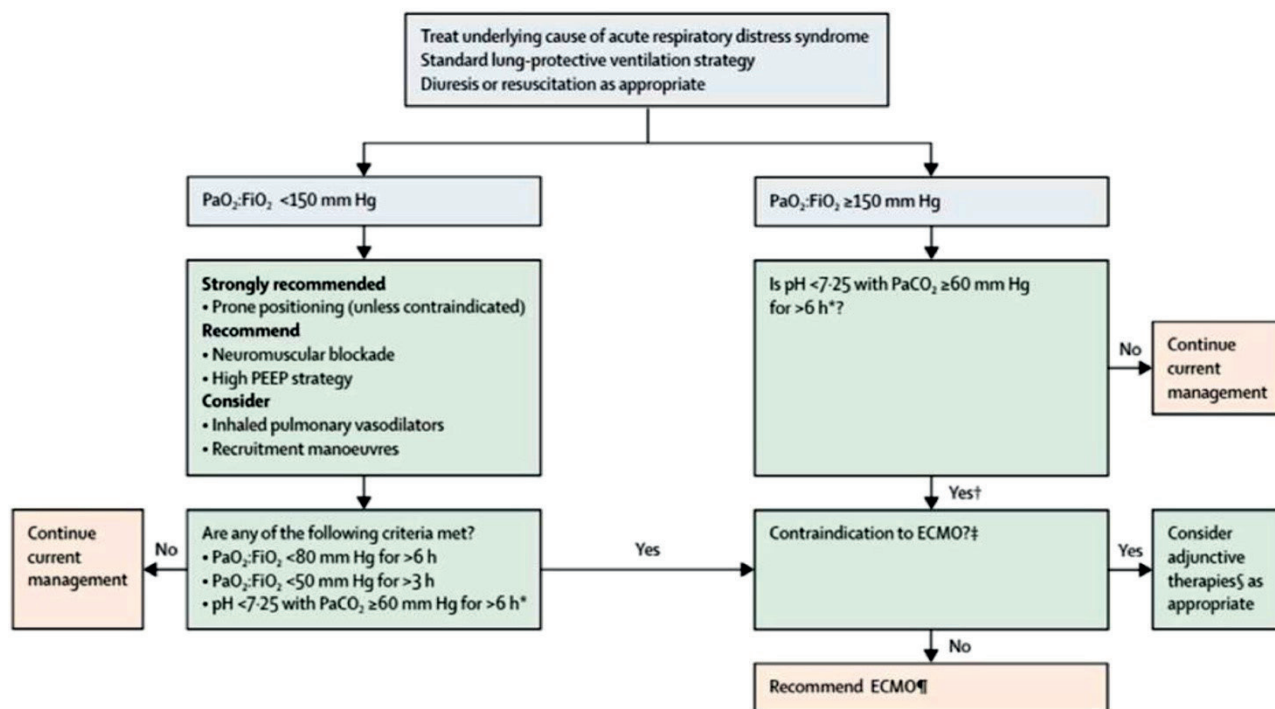


Рисунок 1 - Алгоритм лечения острого респираторного дистресс-синдрома

Презентация клинического случая: Женщина, 29 лет, обратилась в инфекционный стационар с жалобами на першение в горле, озноб, повышение тела до 39,0С, сухой кашель (27.12.2020). Больная отказалась от госпитализации. В связи с появлением новых симптомов (выраженная слабость, боль и ломота в суставах, недомогание) через 2 дня самопроизвольно обратилась в поликлинику, где направлена в инфекционный стационар. В анамнезе хроническая железодефицитная анемия 2 степени, гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без сердечной недостаточности. Наследственность не отягощена. Данная беременность -1. Состоит на учете по беременности с 12 недель. Контакт с инфицированными не отрицает. На 6 –ой день госпитализации пациентка переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии из-за ухудшения состояния за счет дыхательной недостаточности 3 степени, гипоксии смешанного генеза, выраженной эндогенной интоксикации вирусного генеза. Подключена к аппарату НИВЛ через маску (уровень сатурации 90%). На 7-сутки госпитализации беременной начато проведение пульс-терапии ГКС в связи с увеличением площади поражения легких (60-65%), нарастанием дыхательной недостаточности, развитием цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома. Учитывая присоединение дистресса плода, отсутствие возможности быстрого родоразрешения через естественные родовые пути, 6.01.2021г. родоразрешена оперативным путем в экстренном порядке. Родился живой доношенный плод, массой 2060 грамм, ростом 45 см, с оценкой по шкале Апгар – 6-7 баллов. На 3 сутки послеродового периода положение больной вынужденное, имеется чувство страха смерти паническая атака, психоэмоционально не устойчивая. В условиях инфекционного стационара был организован консилиум для определения дальнейшей тактики. Консилиумом решено, учитывая в динамике нарастание дыхательной недостаточности, снижения сатурации (до 70%), тахипное, неэффективности НИВЛ, большого объема зоны поражения легких по данным инструментальных методов исследования, психомоторное возбуждение на фоне гипоксии, нарастание гипоксемии по анализам артериальной крови в динамике, по жизненным показаниям установить вена-венозный ЭКМО (11.01.2021). После состояния улучшилось, клиника дыхательной недостаточности с регрессией, рентгенологически и ла-

бораторно отмечалась положительная динамика, по газам компенсирована. На 18 сутки (29.01.21г) отключена от ЭКМО. Состояние ухудшилось в виде нарастания дыхательной недостаточности и нестабильной гемодинамики, нарастания дыхательного ацидоза, поэтому консилиумом дыхание переведено на ИВЛ через интубационную трубку (31.01.21г). 03.02.21г проведена экстубация. На 28 - е сутки после операции кесарева сечения отмечается умеренная положительная динамика в виде самостоятельного спонтанного дыхания с сохранением адекватной сатурацией 98-100%, гемодинамика склонно к гипертонии до 130/80. 24.02.2021 общее состояние было средней степени тяжести, за счет гипоксии, высокого риска развития ТЭЛА, в динамике стабильное. Пациентка жаловалась на слабость, редкий кашель с мокротой. На 65 день лечения выписалась с клиническим улучшением.

Дискуссия: Экстракорпоральная мембранная оксигенация — это инвазивный метод оксигенации при острой респираторной недостаточности. ЭКМО обеспечивает газообмен и устраняет повреждение легких, в результате ИВЛ [4]. Таким образом, данный метод жизнеобеспечения является находкой для пациентов с COVID-19, осложненных ОРДС и не реагирующих на обычное лечение. Использование ЭКМО дает дополнительное время для устранения основной причины заболевания, тем самым предоставляет возможность спасти жизнь пациента. Ниже представлен алгоритм принятия решения о рассмотрении ЭКМО, одобренный рекомендациями ELSO (Рисунок 1) [5,6].

Пациенты, которые не реагируют на обычную искусственную вентиляцию легких, могут быть претендентами на лечение с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в учреждениях с соответствующими ресурсами (оборудованием и персоналом). В том числе и наша пациентка, описанная в статье по жизненным показаниям, получила лечение с ЭКМО.

Выводы.

- 1) В результате исследования было выяснено, что применение ЭКМО для беременных с дыхательной недостаточностью имело положительной эффект в исходе лечения;
- 2) Данные относительно использования ЭКМО у пациентов с дыхательной недостаточностью и COVID-19 невелики, поэтому медицинское сообщество нуждается в дальнейшем исследовании подобных случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The lancet* 395.10229 (2020): 1054-1062.
- 2 Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, MacLaren G, Brodie D, Shekar K. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):518-526. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30121-1. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203711; PMCID: PMC7102637.
- 3 Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, Ghinai I, Jarashow MC, Lo J, McPherson TD, Rudman S, Scott S, Hall AJ, Fry AM, Rolfes MA. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 6;69(9):245-246. doi: 10.15585/mmwr.mm6909e1. PMID: 32134909; PMCID: PMC7367094.
- 4 April, I. "Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome." *Jama* 302.17 (2009): 1888-1895.

5 Henry, Brandon Michael, and Giuseppe Lippi. "Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports." *Journal of critical care* 58 (2020): 27.

6 Liusheng Hou, Mingxing Li, Kai Guo, Weijia Wang, Binfei Li, Jianwei Li, Yong Yuan, First successful treatment of a COVID-19 pregnant woman with severe ARDS by combining early mechanical ventilation and ECMO, *Heart & Lung*, Volume 50, Issue 1, 2021, Pages 33-36, ISSN 0147-9563, <https://doi.org/10.1016/j.hrling.2020.08.015>.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Шаймерденова Гулбану Ганикызы; докторант 2-го года обучения, кафедра инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская Медицинская Академия; gulbanu1008@mail.ru, г.Шымкент, Казахстан, 87478470680
<https://orcid.org/0000-0002-5656-0918>

Абуова Гульжан Наркеновна, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии, Южно-Казахстанская Медицинская Академия, г.Шымкент, Казахстан
<https://orcid.org/0000-0002-1210-2018>

Алынды: 7 маусым 2022 / Қабылданды: 28 маусым 2022 / онлайн жарияланды: 25 қазан 2022
 УДК 61.66.91
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.21.91.012

**А.А.ЕСЕНБАЕВА¹, М.С. КАЗЫМОВ¹, Ж.Б.МУСАЖАНОВА^{2,3}, Б.А.АПСАЛИКОВ¹,
 Ж.У.КОЗЫКЕНОВА¹, М.О. ХАМИТОВА³, А.Т. ШАХАНОВА¹, М.Р. МАСАБАЕВА¹**

¹«Семей медицина университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

²Нагасаки университетінің ісіктер және диагностикалық патология бөлімі, Нагасаки, Жапония;

³Медицина жоғарғы мектебі, медицина және денсаулық сақтау факультеті, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Астана медицина университеті» КеАҚ, Нур-Султан қ., Қазақстан Республикасы

IL6 ГЕННІҢ ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ COVID 19 АҒЫМЫНЫҢ АУЫРЛЫҒЫМЕН ЭЛЕУЕТТІ БАЙЛАНЫСЫ

Түйін. Иммуногенетикалық маркерлерді зерттеу арқылы COVID 19 ағымының ауырлығына IL6 rs2069840 цитокин генінің полиморфизмінің әсерін бағалауға бағытталған. Зерттеуге барлығы 301 қазақ ұлты қатысты. Оның ішінде 142 пациент ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі covid 19 диагнозымен ауырып жазылған және COVID 19 асимптоматикалық немесе жеңіл дәрежеде болған салыстыру тобының 159 адамы. Rs2069840 генотиптеу деректерін ассоциативті талдау COVID-19 ағымының ауырлығына IL6 цитокин генінің полиморфизмінің маңызды байланысын анықтаған жоқ. Пациенттер топтарындағы және бақылау тобындағы аллельдердің жиілігі бір-біріне өте жақын болды, сәйкесінше есептелген коэффициенттер сенімді түрде ерекшеленбеді.

Түйінді сөздер: IL6; rs2069840; бір нуклеотидті полиморфизм; COVID 19.

**А.А.Есенбаева¹, М.С.Казымов¹, Ж.Б.Мусажанова^{2,3},
 Б.А.Апсаликов¹, Ж.У.Козыкенова¹, М.О. Хамитова³,
 А.Т. Шаханова¹, М.Р. Масабаева¹**

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Отделение опухолей и диагностической патологии Университета Нагасаки, Нагасаки, Япония;

³ Высшая школа медицины, факультет медицины и здравоохранения, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан;

⁴ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ СВЯЗЬ ГЕНА IL6 С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID 19 В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Резюме. Исследование направлено на оценку влияния полиморфизма гена цитокина IL6 rs2069840 на тяжесть течения COVID-19 путем изучения иммуногенетических маркеров. Всего в исследовании случай-контроль приняло участие 301 человек казахской национальности. Из них 142 пациента переболевшие диагнозом COVID 19 средней и тяжелой степени тяжести и 159 человек в группе сравнения, у которых COVID 19 протекал бессимптомно или легкой степени тяжести. Ассоциативный анализ данных генотипирования rs2069840, не выявил значимой связи полиморфизма гена цитокина IL6 с тяжестью течения COVID-19. Частоты аллелей в группах пациентов и группе контроля оказались очень близки между собой, и, соответственно, вычисленные отношения шансов достоверно не отличались.

Ключевые слова: IL6; rs2069840; однонуклеотидный полиморфизм; COVID 19.

**A.A.Yessenbayeva¹, M.S.Kazymov¹, Zh.B.Mussazhanova^{2,3},
 B.A.Apsalikov¹, Zh.U.Kozykenova¹,
 M.O.Khamitova⁴, A.T.Shakhanova¹, M.R.Massabayeva¹**

¹ NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan;

² Nagasaki University, Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Nagasaki, Japan;

³ High Medical School, Faculty of Medicine and Health Care, Al Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

⁴ NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

POTENTIAL ASSOCIATION OF THE IL6 GENE WITH THE SEVERITY OF COVID 19 IN THE KAZAKH POPULATION

Resume. The study aims to assess the effect of polymorphism of the IL6 rs2069840 cytokine gene on the severity of COVID-19 by studying immunogenetic markers. In total, 301 people of Kazakh nationality took part in the case-control study. Of these, 142 patients were diagnosed with COVID 19 of moderate and severe severity and 159 people in the compared group, in whom COVID 19 was asymptomatic or mild. Associative analysis of rs2069840 genotyping data revealed no significant association of IL6 cytokine gene polymorphism on the severity of COVID-19. The frequencies of alleles in the patient groups and the control group turned out to be very close to each other, and, accordingly, the calculated odds ratios did not differ significantly.

Keywords: IL6; rs2069840; single nucleotide polymorphism; COVID 19.

Кіріспе. SARS-Cov 2 вирусы үлкен жұқпалы белсенділікке ие және жедел респираторлы дистресс- синдромын (ЖРДС) мен полиорганды жеткіліксіздікті тудырып, жиі өлімге әкеледі [1]. Көптеген жағдайларда пациенттердің жағдайының нашарлауы тез жүреді, аурудың мұндай ауыр ағымы " цитокиндік дауыл " деп аталатын жүйелі гиперқабынудан туындайды [2]. Цитокиндік дауыл-бұл цитокиндер мен химиялық медиаторлардың артық болуынан туындаған, полиорганды жеткіліксіздікке немесе өлімге әкелетін бақыланбайтын жүйелік гиперқабынулық жағдай [3].

SARS-CoV-2 кеш кезеңдерде реттелмейтін гиперқабынуға қарсы реакцияны тудырады, өйткені вирус моноциттерге, макрофагтарға және дендриттік жасушаларға (ДЖ) еніп, қабынуға қарсы цитокиндердің, соның ішінде интерлейкин-6 бөлінуін синтездейді және көбейтеді [4]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) ең маңызды қабынуға қарсы цитокиндердің бірі [5] және 80-жылдардың соңында табылған [6]. COVID-19 ағымының ауырлығының негізгі белгісі ИЛ-6 деңгейінің жоғарылауы болып табылады [7,8]. Вирустық инфекцияның ерте сатысында ИЛ-6 болмауы -фолликулярлық көмекші жасушалардың жетілуін тежейді, осылайша вирусқа қарсы реакцияны төмендетеді [9]. Қытайда зерттеулердің бірінде COVID-19 пациенттерінде гиперқабыну реакциясы тіркелді, онда ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-8 қабынуының бірнеше медиаторларының жоғарылау деңгейі, гранулоциттік колонияны ынталандыру факторы (G-CSF) және гранулоциттік макрофагты колонияны ынталандыру факторы (GM-CSF) сипатталған [10,11,12,13]. Сонымен, қабыну медиаторларының деңгейі жоғары пациенттерде аурудың нәтижесі онша қолайлы болмады [14,15]. COVID-19 ЖРДС-на дейін дамыған пациенттерде ИЛ-6, ИЛ-1 β және ісік некрозының факторының (ИФ)- α жоғары концентрациясын көрсетті [16]. Цитокиндік дауыл ретінде сипатталған цитокин деңгейінің осындай жоғарылауы иммундық жүйенің шамадан тыс белсенділенуіне жауап береді, бұл өз кезегінде цитокиндер мен химокиндердің одан әрі бөлінуіне ықпал етеді. Дисрегуляцияланған қабыну коагуляция каскадындағы ауытқулармен байланысты болуы мүмкін, нәтижесінде мүшелердің зақымдалуына жауап беретін иммунотромбоздық процестерге әкеледі [17]. Ghel және басқа да соавторлардың айтуы бойынша, ИЛ-6 бастапқы деңгейінің жоғарылауы және SARS-CoV-2 сарысулық вирусемиясының өмірлік маңызды көрсеткіштерімен тығыз байланысты екенін көрсетті, бұл аурудың критикалық ағымының белгісі болып табылады [18]. Сонымен қатар, жағдайы өте ауыр науқастармен жағдайы ауыр науқастарды салыстырғанда ИЛ-6 деңгейі көрсеткіші 10 есе жоғары болып, барлық өлім-жітім жағдайларында ИЛ-6 өте жоғары мәндерін көрсетті [18]. ИЛ-6 деңгейінің жоғарылауы сонымен қатар СРБ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин және D-димер сияқты басқа қабыну биомаркерлерімен, сондай-ақ кеуде қуысының компьютерлік томографиясының (КТ) нәтижелерімен оң байланыста болды [19]. Сол сияқты, COVID-19-дан

сауығып келе жатқан науқастарда кеуде қуысының КТ нәтижелері жақсарған кезде ИЛ-6 деңгейінің төмендеуі, ал аурудың қайта өршуі кезінде керісінші ИЛ-6 көрсеткішінің жоғарылауы анықталды [19].

Көптеген мета-талдаулар ИЛ-6-ның COVID-19 кезіндегі болжамдық маркер ретіндегі өзектілігін растады [20,21,22,23,24]. Аурудың ауырлығына келетін болсақ, мета-талдаудың нәтижесі бойынша айтарлықтай гетерогенділікке қарамастан, ИЛ-6 жүйелік деңгейі ауыр емес жағдайларға қарағанда COVID-19 ауыр түрімен ауыратын науқастарда едәуір жоғары екенін көрсетті [20,21,22,23,24]. ИЛ-6 аурудың ауырлығын COVID-19 клиникалық спектрінде ажырата алатын сияқты, өйткені аурудың үдемелі нашарлауы бар науқастар ИЛ-6 деңгейінің пропорционалды өсуін көрсетті [20]. J. Zhu және т. б. мета-талдау нәтижелері бойынша COVID-19-дың жеңіл түрі бар пациенттерде ИЛ-6 концентрациясы орташа 24,49 пг/мл құрады, бұл ИЛ-6 орташа 30,66 пг/мл болатын ауыр науқастарға қарағанда төмен, ал бұл өз кезегінде жағдайы өте ауыр науқастарға қарағанда төмен [20]. Асқынбаған COVID-19-бен салыстырғанда, ИЛ-6-ның орташа концентрациясы ауыр жағдайларда 3 есе жоғары болды, оның ішінде ауырдан өте ауыр дәрежеге дейінгі пациенттер мен ЖРДС-мен ауыратын немесе ҚТБ-не госпитализацияны қажет ететін пациенттер бар, нәтижелері ҚТБ-не госпитализацияны қажет ететін немесе қажет етпейтін пациенттердің талдауын шектеген кезде дәйекті болды [22]. Аурудың ауырлығын көрсетуден басқа, ИЛ-6 деңгейі де COVID-19-дан қайтыс болу қаупін болжайды. Бірқатар зерттеулерде тірі қалғандармен салыстырғанда қайтыс болғандар ИЛ-6-ның айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті, ал топтар арасындағы орташа айырмашылықтар 41,32-ден 59,88 пг/мл-ге дейін өзгерді [20,21,24].

IL6 адам гені 7P21-p14 ішіндегі 7 хромосомада, D7S135 және D7S370 арасында орналасқан [25]. Ол 5 экзоннан тұрады және ұзындығы 5 кб [26]. IL6 генінің промоторы ген экспрессиясын индукциялауға мүмкіндік беретін көптеген реттеуші учаскелерді қамтиды, мысалы, глюкокортикостероидтар және цАМФ [27,28]. Өте маңызды реттеуші сайт NF- κ B байланыстырады және ИЛ-6 il-1 және TNF өрнегін индукциялауға жауап береді, негізінен лимфоид емес жасушаларда [29,30]. Кодтау тізбегінде де, промоутта да көптеген бір нуклеотидті полиморфизмдер (SNP) табылды.

Мақсаты. IL6 rs2069840 генінің полиморфизмінің COVID-19 ағымының ауырлығына әсерін бағалау. Материалдар мен әдістер. Жағдай-бақылауды зерттеуге барлығы қазақ ұлтты 301 адам қатысты. Оның ішінде 142 пациент ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі COVID 19 диагнозымен ауырып жазылған және салыстыру тобының 159 адамы COVID 19 симптомсыз немесе жеңіл дәрежеде өтті. Қазақ ұлтына жататындығын сауалнама жүргізу және респондент пен оның ата-анасының ұлты көрсетілген туу туралы куәлікті ұсыну арқылы растады. Зерттеуге ата-анасы басқа ұлтты адамдар кірмеген. Зерттеу Хельсинки декларация-

сының, Дүниежүзілік Медицина қауымдастығының талаптарына жауап береді және "Семей медицина университеті" КеАҚ этикалық комитетімен мақұлданған, 28.10.2020 ж. №2 хаттама. Зерттеудің барлық қатысушыларына зерттеудің мақсаттары мен алдағы рәсімдер туралы ақпарат берілді, барлығынан зерттеуге қатысуға жазбаша келісім алынды. Жыныстық-жастық сипаттамалары 1-кестеде келтірілген.

IL6 rs2069840 генотиптеу үшін TaqMan Genotyping Master mix реагентінің қатысуымен праймерлер мен TaqMan зондтарының (C_15804104_10) дайын жиынтығы қолданылды (Life Technologies, Foster City, CA, USA) әндірген барлық реактивтер).

Зерттеу үшін ЭДТА-дан пробиркаларға перифериялық қан пайдаланылды. Геномдық ДНҚ-ды қаннан бөлу өндірушінің нұсқаулығына сәйкес QIAamp DNA MiniKit (QIAGEN, Germany) жиынтығының көмегімен жүргізілді. ДНҚ концентрациясы мен жиілігі NanoDrop 1000 (ThermoScientific, Waltham, MA, USA) арқылы өлшеніп, толқын ұзындығы 260 және 280 нм оптикалық тығыздығын өлшеді. Оқшауланған ДНҚ мұздатылып, -20° температурада сақталды.

ДНҚ-ды CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) көмегімен генотиптеу. Real-time PCR амплификация шарттары праймерлердің құрылымы мен температура циклдерінің параметрлерін қолдана отырып таңдалды. Амплификация бағдарламасы алдын-ала денатурацияны 10 минут ішінде 95°C, содан кейін 15 секунд ішінде 92° 50 цикл және 1 минут ішінде 62°C-ты қамтыды.

Ретроспективті қауымдастырылған жағдайбақылау зерттеуі және бақылау топтары арасында генотиптік үлестірулердің жиілігін салыстыру үшін χ^2 критерийі қолданылды. Генотиптер жиілігі мен гендер аллельдерінің жиілік қатынасын сипаттау үшін Харди–Вайнберг тепеңдігі қолданылды. Іріктеу арасындағы айырмашылықтар $p < 0,05$ мәні бойынша статистикалық тұрғыдан сенімді деп саналды. Статистикалық талдау Windows-қа арналған SPSS бағдарламасының 17.0 нұсқасын қолдана отырып жүргізілді (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Нәтижелері. Жынысы мен жасы бойынша екі топты салыстыру кезінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталған жоқ (1 кесте). COVID-19 орташа және ауыр ағымы бар пациенттердің жасы 40 жасты құрады, стандартты ауытқу 12,1 жасты құрады, салыстыру тобындағы адамдарда орташа жас 37 жасты, стандартты ауытқу 12,3 жасты құрады ($p = 0,06$). Айта кететін жағдай, негізгі және салыстыру тобын жынысы бойынша салыстыру статистикалық маңызды айырмашылықты анықтаған жоқ ($p = 0,5$).

2-кестеде көрсетілгендей, негізгі топтағы rs2069840 полиморфизмі бар аллель бақылау үлгісінен іс жүзінде ерекшеленбеді және шамамен 0,3 және 0,2 құрады. CC генотипі негізгі (0,113) топта салыстыру (0,106) тобына қарағанда жиі кездеседі. Негізгі (0,380) топтағы C/G генотипі салыстыру (0,363) тобына қарағанда жиі кездеседі. Егер G/G генотипі туралы айтатын болсақ, онда негізгі (0,507) топта ол салыстыру (0,531) тобына қарағанда аз кездеседі.

3-кестеде көрсетілген тұқымқуалаушылықтың доминантты моделінде негізгі (0,493) топтағы C/C+C/G генотиптері салыстыру (0,469) тобымен салыстырғанда жиі кездеседі. Негізгі (0,507) топтағы G/G генотиптері салыстыру (0,531) тобына қарағанда сирек кездеседі. Рецессивті доминантты модельде негізгі (0,113) топтағы C/C генотипі салыстыру (0,106) тобына қарағанда жиі кездеседі. Негізгі (0,887) топтағы C/G + G/G генотиптері салыстыру (0,894) тобына қарағанда сирек кездеседі. rs2069840 полиморфизмінің ассоциативті талдауы, IL6 генінің COVID 19 ағымының ауырлығына статистикалық маңыздылығын анықтаған жоқ. Пациенттер және салыстыру топтарындағы аллельдердің жиілігі бір-біріне жақын болды, сәйкесінше, есептелген мүмкіндіктер қатынасы айтарлықтай ерекшеленбеді.

Талқылау
Осы жұмыс қазақ популяциясындағы COVID 19 ағымының ауырлығына бейімділікке IL6 rs2069840 цитокин генінің полиморфизмінің потенциалды әсерін бағалауға бағытталған. IL -6 7p21-p14 ішіндегі 7 хромосомада орналасқан. rs2069840 үшін деректерді талдау C аллелімен салыс-

1 кесте – Негізгі және салыстыру топтарын жынысы мен жасы бойынша бөлу

Көрсеткіші	Негізгі топ (n=142)	Салыстыру тобы (n=159)	P
Жынысы (еркек/әйел)	69/73	84/76	0,5
Жасы: аралық Орташа	21 – 72 40 (12,1)	19 - 69 37 (12,3)	0,06

2 кесте – IL6 ген полиморфизмінің аллельдерінің таралуы. Негізгі топ пен салыстыру тобын салыстыру

Аллель/генотип	Жағдай (n = 142)	Салыстыру (n = 159)	χ^2	p	МҚ	СА 95%
C	0,303	0,288	0,17	0,68	1,08	0,76 – 1,53
G	0,697	0,713			0,93	0,65 – 1,32
C/C	0,113	0,106	0,18	0,92	1,07	0,52 – 2,20
C/G	0,380	0,363			1,08	0,68 – 1,72
G/G	0,507	0,531			0,91	0,58 – 1,43

3 кесте – IL6 генінің полиморфизм генотиптерінің басым және рецессивті доминанты моделі. Негізгі топ пен салыстыру тобын салыстыру

Генотиптер	Жағдай (n = 142)	Салыстыру (n = 159)	χ^2	p	МҚ	СА 95%
Тұқымқуалаушылықтың доминанты моделі						
C/C + C/G	0,493	0,469	0,18	0,67	1,10	0,70 – 1,73
G/G	0,507	0,531			0,91	0,58 – 1,43
Тұқымқуалаушылықтың рецессивті моделі						
C/C	0,113	0,106	0,03	0,86	1,07	0,52 – 2,20
C/G + G/G	0,887	0,894			0,94	0,45 – 1,93

тырғанда негізгі және салыстыру тобында G аллелі жиі кездесетінін көрсетті. Аталған екі топтағы G аллелінің жиілігі 0,697-ден 0,713-ке дейін. Сонымен қатар, C аллелінің пайда болу жиілігі 0,303-тен 0,288-ге дейін. Негізгі топтағы науқастарда GG (0,113) генотипі бар CG (0,380) гетерозиготаға және CC (0,113) гомозиготаға қарағанда жиі кездеседі. Салыстыру GG (0,531) тобында CG (0,363) гетерозиготаға және CC (0,106) го-

мозиготаға қарағанда жиі кездеседі. Алайда, пациенттер және салыстыру тобындағы қауіпті аллельдердің жиілігі бір-біріне жақын болды, сәйкесінше, есептелген мүмкіндіктер қатынасы айтарлықтай ерекшелінбеді. Қорытынды. Зерттелген rs2069840 бір нуклеотидті полиморфизмнің, IL6 цитокин генінің COVID 19 ағымының ауырлығымен өзара байланысы қазақ популяциясында анықталған жоқ.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.*2020; p:102433
- 2 Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*2020;8(5):475–81
- 3 Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.*2017;69(6):1135–43.
- 4 Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.*2020;16(12):1159–1184.
- 5 Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.*2005;23(1):1–21.
- 6 Hirano T, Taga T, Yamasaki K, et al. Molecular cloning of the cDNAs for interleukin-6/B cell stimulatory factor 2 and its receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557(1):167–180.
- 7 Polidoro RB, Hagan RS, DeSantis SR, et al. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol.*2020;11:1626.
- 8 Herold T, Jurinovic V, Amreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 July;146(1):128–136.
- 9 Karnowski A, Chevrier S, Belz GT, et al. B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J Exp Med.*2012;209(11):2049–2064
- 10 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506
- 11 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 April 30;382(18):1708–1720.
- 12 Vecchie A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies. *J Cell Physiol.* 2021 Mar;236(3):1638–1657.
- 13 Bonaventura A, Vecchie A, Wang TS, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 pneumonia: rationale and strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1625.
- 14 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620–2629.
- 15 Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846–848.
- 16 Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
- 17 McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (Micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):571–587.
- 18 Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 November 5;71(8):1937–1942.
- 19 Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020 July 7;12(7):e12421
- 20 Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 January;93(1):35–37.
- 21 Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J Clin Immunol.* 2021 January;41(1):11–22.
- 22 Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 November;30(6):1–9.
- 23 Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw.* 2020 June 1;31(2):44–49.
- 24 Ji P, Zhu J, Zhong Z, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 November 20;99(47):e23315.
- 25 Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:4637–41. doi: 10.1073/pnas.94.9.4637.
- 26 Stunkard AJ. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314:193–8. doi: 10.1056/NEJM198601233140401.
- 27 White DW, Wang Y, Chua SC. Constitutive and impaired signalling of leptin receptors containing the Gln →Pro extracellular domain fatty mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10657–62. doi: 10.1073/pnas.94.20.10657.
- 28 Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet.* 1997;6:869–876. doi: 10.1093/hmg/6.6.869.
- 29 Wu DM, Shen MH, Chu NF. Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan—the Taipei Children Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:911–6. doi: 10.1023/A:1016280427032.
- 30 Kroder G, Bassenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ulrich A, Haring H. Tumor necrosis factor alpha and hyperglycemia-induced insulin resistance: evidence for different mechanism and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest.* 1996;97:1471–7. doi: 10.1172/JCI118569.

REFERENCE

- 1 Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.*2020; p:102433
- 2 Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.*2020;8(5):475–81
- 3 Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol.*2017; 69(6):1135–43.
- 4 Gautret P, Million M, Jarrot PA, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.*2020;16(12):1159–1184.
- 5 Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.*2005;23(1):1–21.
- 6 Hirano T, Taga T, Yamasaki K, et al. Molecular cloning of the cDNAs for interleukin-6/B cell stimulatory factor 2 and its receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;557(1):167–180.
- 7 Polidoro RB, Hagan RS, DeSantis SR, et al. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol.*2020;11:1626.
- 8 Herold T, Jurinovic V, Amreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 July;146(1):128–136.
- 9 Karnowski A, Chevrier S, Belz GT, et al. B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J Exp Med.*2012;209(11):2049–2064
- 10 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506
- 11 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 April 30;382(18):1708–1720.
- 12 Vecchie A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies. *J Cell Physiol.* 2021 Mar;236(3):1638–1657.
- 13 Bonaventura A, Vecchie A, Wang TS, et al. Targeting GM-CSF in COVID-19 pneumonia: rationale and strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1625.
- 14 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1;130(5):2620–2629.
- 15 Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846–848.
- 16 Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275–1280. doi:10.1007/s00259-020-04735-9
- 17 McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (Micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020 Jul 31;127(4):571–587.
- 18 Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 November 5;71(8):1937–1942.
- 19 Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med.* 2020 July 7;12(7):e12421
- 20 Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 January;93(1):35–37.
- 21 Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J Clin Immunol.* 2021 January;41(1):11–22.
- 22 Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 November;30(6):1–9.
- 23 Mojtavavi H, Saghzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw.* 2020 June 1;31(2):44–49.
- 24 Ji P, Zhu J, Zhong Z, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 November 20;99(47):e23315.
- 25 Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, Newgard CB, Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94:4637–41. doi: 10.1073/pnas.94.9.4637.
- 26 Stunkard AJ. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986;314:193–8. doi: 10.1056/NEJM198601233140401.
- 27 White DW, Wang Y, Chua SC. Constitutive and impaired signalling of leptin receptors containing the Gln →Pro extracellular domain fatty mutation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10657–62. doi: 10.1073/pnas.94.20.10657.
- 28 Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet.* 1997;6:869–876. doi: 10.1093/hmg/6.6.869.
- 29 Wu DM, Shen MH, Chu NF. Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan—the Taipei Children Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:911–6. doi: 10.1023/A:1016280427032.
- 30 Kroder G, Bassenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ulrich A, Haring H. Tumor necrosis factor alpha and hyperglycemia-induced insulin resistance: evidence for different mechanism and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest.* 1996;97:1471–7. doi: 10.1172/JCI118569.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Байланыс ақпараты:

Есенбаева Асия Асхатовна – PhD докторанты, СМУ КеАҚ Семей қ., Қазақстан.

Пошталық мекен-жайы: Семей қаласы, Абай көшесі 103

Тел. 87772361697

Электрондық адрес: erasyl.majdan@mail.ru

Assiya A. Yessenbayeva: <https://orcid.org/0000-0001-6195-2142> КеАҚ “Семей медицина университеті”-2 оқу жылының докторанты

Meruyert R. Massabayeva: <https://orcid.org/0000-0001-8240-361X> КеАҚ “Семей медицина университеті” ОҒЗЗ бас мамандығы

Bakytbek A. Apsalikov: <https://orcid.org/0000-0001-6983-9224> КеАҚ “Семей медицина университеті” Жалпы тәжірибелік дәрігер кафедрасының ассистенті

Aizhan T. Shakhanova: <https://orcid.org/0000-0001-8214-8575> КеАҚ “Семей медицина университеті” Факультеттік терапия кафедрасының ассистенті

Zhanna B. Mussazhanova: <https://orcid.org/0000-0002-7315-7725> Нагасаки университетінің ісіктер және диагностикалық патология бөлімі, Нагасаки, Жапония; Медицина жоғарғы мектебі, медицина және денсаулық сақтау факультеті, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы;

Meruyert O. Khamitova: <https://orcid.org/0000-0003-4555-2354> КеАҚ «Астана медицина университеті» Балалар жұқпалы аурулар кафедрасының ассистенті

Maxut S. Kazymov: <https://orcid.org/0000-0002-7763-3960> КеАҚ “Семей медицина университеті” Жалпы тәжірибелік дәрігер кафедрасының ассистенті

Zhanna U. Kozykenova: <https://orcid.org/0000-0001-7420-2279> КеАҚ “Семей медицина университеті”. Патологиялық физиология кафедра меңгерушісі

Получена: 21 сентября / Принята: 13 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022

УДК 58.07

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.23.64.013

М.Ж. ЖУМАГУЛ^{1,3,5}, М.С. КУРМАНБАЕВА¹, Н.О. КУДРИНА¹,
С.А. КУБЕНТАЕВ³, А.Ж. МОЛДАКАРЫЗОВА⁴, Н.В. ТЕРЛЕЦКАЯ^{1,2}

¹Казахский Национальный университет имени Аль-Фараби, Казахстан, Алматы

²Институт генетики и физиологии, Казахстан, Алматы, Казахстан

³«Астанинский ботанический сад» – филиал РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» Комитета лесного хозяйства и животного мира Министерства экологии, геологии и природных ресурсов Республики Казахстан, Казахстан, г. Астана

⁴Казахский Национальный медицинский университет имени Асфендиярова, Казахстан, Алматы

⁵Международный университет Астана, г. Астана, Казахстан

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ *RHODIOLA ROSEA* L. НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У САМЦОВ КРЫС

Резюме:

Введение. *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) – одно из ценных и востребованных лекарственных растений, обладающий широким терапевтическим спектром действия. В последние годы *Rh. rosea* стала одним из важных компонентов многих диетических добавок.

Целью настоящего исследования было изучить влияние спиртового экстракта корней *Rh. rosea* на гематологический анализ крови у крыс с ожирением.

Материалы и методы. В экспериментальном моделировании отбирались инбредные 3-х месячные белые лабораторные крысы-самцы, масса которых варьировалась в пределах 180-200 г. (по ≤ 4 животных в чистых клетках). Содержание животных при температуре 24 ± 2 °С в преобладании темного времени суток над дневным, тем самым формируя модель алиментарного ожирения. Эксперимент осуществлялся, соответственно протоколу комитета по контролю и надзору за животными, участвующими в экспериментах.

Результаты. В эритроцитах крыс с ожирением, происходит несколько повреждений, среди которых модификации мембранных белков и липидов. В настоящей работе также оценивалась антиоксидантная способность экстракта *Rh. rosea*. Результаты гематологических исследований показали, что у животных экспериментальных групп с ожирением со временем прогрессирует тромбозитоз и увеличивается средний объем количества моноцитов, нейтрофилов что может быть свидетельством развития патологии кроветворения, так заболевания других органов и систем.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значительной защите экстракта в присутствии окислителя при ожирении.

Ключевые слова: экстракт корня *Rh. rosea*; эритроциты; ожирение, антиоксидантность.

М.Ж. Жумагул^{1,3,5}, М.С. Курманбаева¹, Н.О. Кудрина¹,
С.А. Кубентаев³, А.Ж. Молдакарызова⁴, Н.В. Терлецкая^{1,2}

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы

²Генетика және физиология институты, Қазақстан, Алматы, Қазақстан

³“Астана ботаникалық бағы” - “ботаника институты” ШЖҚ РМК филиалы Қазақстан Республикасы экология, Геология және табиғи ресурстар министрлігі Орман шаруашылығы және жануарлар дүниесі комитетінің фитоинтродукциясы және

⁴Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан.

⁵Халықаралық Астана университеті, Астана қаласы, Қазақстан.

M.Zh. Zhumagul^{1,3,5}, M.S. Kurmanbayeva¹, N.O. Kudrina¹,
S.A. Kubentayev³, A.Zh. Moldakaryzova⁴, N.V. Terletskaia^{1,2}

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

²Institute of Genetics and Physiology, Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

³“Astana Botanical Garden” – branch of the RSE at the Institute of Botany and Phytointroduction of the Forestry and Wildlife Committee of the Ministry of Ecology, Geology and Natural Resources of the Republic of Kazakhstan, Kazakhstan, Astana

⁴Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty

⁵Astana International University, Astana, Kazakhstan.

СЕМІЗДІККЕ ШАЛДЫҚҚАН АТАЛЫҚ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ҚАН АНАЛИЗИНЕ RHODIOLA ROSEA L. ӘСЕРІН ЭКСПЕРИМЕНТТІК ЗЕРТТЕУ

Түйін:

Кіріспе. *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) - кең терапиялық әсер ету спектрі бар құнды және сұранысқа ие дәрілік өсімдіктердің бірі. Соңғы жылдары *Rh. rosea* көптеген диеталық қоспалардың маңызды компоненттерінің біріне айналды.

Бұл зерттеудің мақсаты *Rh. rosea* тамырының алкоголь сығындысының семіздікке шалдыққан егеуқұйрықтардағы гематологиялық қан анализіне әсерін зерттеу болды.

Материалдар мен әдістер. Эксперименттік модельдеуде салмағы 180-200 г аралығында инбредті 3 айлық ақ зертханалық еркек егеуқұйрықтар таңдалды (таза жасушаларда ≤ 4 жануар). Тәуліктің қараңғы уақыты күндізгі уақыттан басым болған кезде жануарларды $24 \pm 2^\circ \text{C}$ температурада ұстау арқылы алиментарлы семіздік моделі қалыптастырылды. Зерттеу жұмысы эксперименттерге қатысатын жануарларды бақылау және қадағалау комитетінің хаттамасына сәйкес жүргізілді.

Нәтижелер. Семіздікке шалдыққан егеуқұйрықтардың эритроциттерінде бірнеше зақымданулар: мембраналық ақуыздар мен липидтердің модификацияларында өзгеріс болды. Бұл жұмыста *Rh. rosea* сығындысының антиоксиданттық қабілеті де бағаланды. Гематологиялық зерттеулердің нәтижелері семіздікке шалдыққан тәжірибелік топтардың жануарларында уақыт өте келе тромбоцитоз дамып, моноциттер, нейтрофилдер санының орташа мөлшері артып келе жатқанын көрсетті, бұл гемопоэз патологиясының, сонымен қатар басқа органдар мен жүйелердің ауруларының дамуының дәлелі болуы мүмкін.

Қорытынды. Алынған нәтижелер семіздік кезінде тотықтырғыштыққа *Rh. rosea* сығындының әсерін бағалауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: *Rh. rosea* тамырының сығындысы, эритроциттер, семіздік, антиоксиданттық қабілет.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF RHODIOLA ROSEA L. ON THE HEMATOLOGICAL BLOOD ANALYSIS OF OBESE MALE RATS

Resume:

Introduction. *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) is one of the valuable and demanded medicinal plants with a wide therapeutic spectrum of action. In recent years, *Rh. rosea* has become one of the important components of many dietary supplements.

The aim of the present study was to investigate the effect of *Rh. rosea* root alcohol extract on hematological blood analysis in obese rats.

Materials and methods. Inbred 3-month-old white male laboratory rats were selected in an experimental model, with weights ranging from 180-200 g (≤ 4 animals each in clean cages). The animals were kept at $24 \pm 2^\circ \text{C}$ in the predominance of dark time of day over daytime, thus forming a model of alimentary obesity. The experiment was carried out according to the protocol of the control and supervisory committee for animals participating in the experiments.

Results. In the erythrocytes of obese rats, several damages occur, among which are modifications of membrane proteins and lipids. The antioxidant capacity of *Rh. rosea* extract was also evaluated in the present work. The results of hematological studies showed that thrombocytosis progresses with time in experimental animals with obesity and the average volume of monocytes and neutrophils increases, which may be indicative of the development of hematopoietic pathology, so diseases of other organs and systems.

Conclusion. The results obtained indicate a significant protection of the extract in the presence of oxidant in obesity.

Keywords: *Rh. rosea* root extract; erythrocytes; obesity, antioxidant ability.

Введение. Растения с древних времен использовались в качестве источника лекарств для человека в различных формах, в том числе как отвары, сиропы, порошки, настои, мази и т.д. Использование растительной медицины в первичном здравоохранении до сих пор практикуется как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире народную медицину используют 60% потребности населения удовлетворяются с помощью народной медицины [2]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определили народную медицину как совокупность всех знаний и практик, используемых для диагностики, профилактики и коррекции физических и психических дисбалансов [3]. Более 90% препаратов народной медицины содержат лекарственные растения, благодаря этому преимуществу фитопрепаратов, по мнению авторов, они более безопасны [4]. На сегодняшний день большое внимание уделяется исследованию антиоксидантных свойств лекарствен-

ного растительного сырья и препаратов на их основе. В связи с этим, нами проведено изучение растительного антиоксиданта *Rhodiola rosea* L. (сем. Crassulaceae), известной как «золотой корень», обладающая широким спектром биологического действия на организм. *Rh. rosea* известная как арктический корень или золотой корень - произрастает на больших высотах в Европе и Азии. Корни и корневища давно используются в традиционной медицине для повышения устойчивости организма к различным химическим, биологическим и физическим стрессам [5]. Лечебные свойства *Rh. rosea* обусловлены наличием в их химическом составе таких биологически активных веществ как гликозиды, полифенолы, флавоноиды, эфирные масла, стерины, дубильные вещества, органические кислоты, витамины, сапонины, макро- и микроэлементы. Основная масса этих веществ обладает активными гепатопротективными, противовоспалительными, антигипоксическими, антиоксидантными свойствами, улучшающие биосинтез белка и нуклеиновых кислот, ак-

тивизирует обменные процессы, при этом оказывая положительное воздействие на процессы жизнедеятельности клеточных элементов [6-13].

В последние годы экстракты корней *Rh. rosea* используются в качестве ингредиентов напитков, пищевых добавок и коммерческих фармацевтических препаратов, предлагаемых во всем мире. Исследования фитохимии корня *Rh. rosea* показали, что корень содержит фенолпропаноиды, производные фенолэтанола (салидрозид и тирозол), флаваноиды, монотерпены, три-терпены и фенольные кислоты [14]. По данным ученых, опубликованным в литературе, прием *Rh. rosea* способствует умеренному повышению иммунореактивности сыворотки крови иммунореактивного бета-эндорфина в сыворотке крови крыс в базальных условиях. Это умеренное увеличение сходно с тем, что наблюдается при адаптации крыс к физическим нагрузкам и различным стрессовым ситуациям [15]. По данным изученной литературы было продемонстрировано, что введение экстрактов *Rh. rosea* крысам и мышам, обработанными противоопухолевыми препаратами, такими как цисплатин и циклофосфамид, делает эти препараты более эффективными и менее цитотоксичными [16]. По всем этим причинам сегодня это растение стало важным компонентом многих диетических добавок. Двадцать восемь соединений были выделены из корней и надземных частей *Rh. rosea* таких как тирозол, органические кислоты (галловая кислота, кофейная кислота, и хлорогеновая кислота) и флавоноиды (катехины и проантоцианидины) [17, 18]. Эффект спиртового экстракта *Rh. rosea* был изучен на модели эритроцитов крысы и эритроцитов человека, подвергшихся ожирению. Считается, что состояние ожирения, определяемое как сдвиг оксидантно-антиоксидантного баланса в сторону оксидантов, организует начало многих заболеваний, таких как атеросклероз и рак [19]. Согласно литературным данным, эритроциты широко используются в качестве модельной системы для изучения механизмов окисления. Поскольку эти клетки, в которых отсутствует механизм синтеза белка, представляют собой упрощенную модель [20].

Целью данной работы было изучить влияние спиртового экстракта корней *Rh. rosea* на гематологический анализ крови у крыс с ожирением, выполненных биологических испытаний в "Институте генетики и физиологии" по содержанию и использованию лабораторных животных в соответствии с законодательством Республики Казахстан, согласно положениям "Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей" и правилам работы с животными в соответствии с международным законодательством, нормативными актами, строгим соответствии с Приказом МЗ РФ № 199н от 1 апреля 2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики» и положениями Директивы 2010/63/ЕУ Европейского парламента и Совета Европейско-

го Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, требованиями и рекомендациями «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных». Исследовательская работа проходила экспертизу этические комиссии протокол №2 (4) от 16.10.2020 года.

Материалы и методы. Экстракция экстрактов. Сырье корневища *Rh. rosea* заготовлено в фазу отмирания цветочных побегов в августе 2020 года на территории Казахстанского Алтая. После высушено при комнатной температуре в помещении без доступа прямых солнечных лучей. Воздушно-сухое сырье размолото на шнековом измельчителе и просеяно через сито с отверстиями размером 2 мм. Собранные корни *Rh. rosea* высушивали, измельчали в порошок и пересыпали в емкость с темным стеклом 50 грамм перемолотого корня с добавлением 50 мл 96% этилового спирта, помещая содержимое емкости в темное место со сроком на 10 дней. Во время экспериментов до введения перорального введения экстракт *Rh. rosea* разводили водой до 20% водно-спиртовой концентрации и принудительно поили экспериментальных животных. Для получения физиологически точных результатов были отобраны 30 белых крыс-самцов с лабораторным ICR (CD-1). Общий вес 3-месячных крыс составлял 200-220 грамм и проводился в соответствии с их требованиями к кормлению и содержанию. Во время эксперимента все животные содержались в одинаковых стандартных условиях вивария. Световой режим в виварии соответствовал 12-часовому циклу свет-темнота. Температура воздуха поддерживалась на уровне 18-23°C при влажности 50-70%. Режим вентиляции был настроен таким образом, чтобы обеспечить циклический объем помещения около 15 объемов в час. Температура и влажность воздуха регистрировались ежедневно. Во время акклиматизации и эксперимента значительных отклонений в этих параметрах не наблюдалось. Для эксперимента были взяты крысы (самцы) одного пола. Современные исследования показывают, что существуют различия в физической активности между самцами и самками крыс. Для сравнения различных исследований использовалось как можно больше случаев [21, 22]. Экспериментальных животных ICR (CD-1) с алиментарным ожирением разделили на 2 группы, посадили на низкокалорийную диету и сравнили с контрольной группой. Вторая группа с ожирением принимала водно-спиртовой экстракт *Rh. rosea* перорально по 100 мл/сутки в течение 28 дней. В течение всего эксперимента за животными велось ежедневное наблюдение, в конце которого у подопытных животных была взята кровь. Эксперименты по моделированию алиментарное ожирение проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220–493 г. В эксперименте подопытные животные исследовались в первой группе - контрольная группа -10 крыс, вторая группа после ожирения-10 крыс, третья группа - ожирение + лечение *Rh. rosea* -10 крыс. Забор крови

проводили в стеклянные пробирки с антикоагулянтом гепарином после декапитации животных, которую выполняли с соблюдением правил гуманного отношения к экспериментальным животным. В состав крови входит плазма, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты и многие другие компоненты, соотношение и количество которых может раскрыть информацию о функционировании организма в целом. Кровь для исследования получили у крыс утром до кормления и водопоя. Животные были отдохнувшими и успокоенными. Для проведения анализов получали из мелких кровеносных сосудов. Повторные исследования проводилась в одни и те же часы, поскольку морфологический состав крови подвержен колебаниям на протяжении суток. При клиническом лабораторном анализе исследовалась цельная кровь, плазма и сыворотка. Для отделения сыворотки пробирки с кровью без антикоагулянта ставили в теплое место до полного отделения сыворотки. Гематологические исследования проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS 550-i (Япония). Кровь центрифугировали 20 мин при 1000 об/мин для получения плазмы. Изучали основные гематологические показатели: WBS-лейкоциты, RBC (red blood cells — эритроциты, HGB-Hb, гемоглобин- концентрация гемоглобина во всей крови, PLT - platelets-пластинки крови, Neut - нейтрофилы, Lymph - лимфоциты, Mono – моноциты, EOS-эозинофилы, Baso – базофилы. Результаты исследований регистрировали на автоматическом биохимическом анализаторе BioChem-200.

Результаты и обсуждение. Масса тела крыс в возрасте 3 месяцев составляла 220 ± 4 г (самцы), после ожирения общий вес второй группы ожирения и третьей экспериментальной группы составил $493,80 \pm 20,24$ г. Но после длительного применения экстракта *Rh. rosea* в течение 28 дней у третьей группы крыс отмечено улучшение обменных процессов, общий вес приблизился к контрольной группе, получавшей свою обычную низкокалорийную диету. Жировой гепатоз наблюдался у крыс второй группы в связи с повышенным потреблением продуктов с высокой энергетической плотностью, на высококалорийной диете с высоким содержанием жира. Таким образом, экстракт *Rh. rosea* способствует снижению веса, повышению иммунитета и улучшению компенсаторно-приспособительных реакций. Количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов зависит от различных влияний внешних факторов, а также от метода, времени и места взятия крови, пищевого поведения, возраста животного и других факторов [21].

Анализ гематологических исследований экспериментальных животных показал, что наиболее высокий уровень гемоглобина периферической крови наблюдался у крыс, лечившихся ожирение + *Rh. rosea*, что наглядно отображено в таблице 1. Во второй группе крыс, не лечившихся, данный показатель незначительно отличался от значений. Наиболее результативными оказались эксперименты терапии третьей группы крыс. Ожирение без лечения приводило к снижению количества моноцитов, лечение *Rh. rosea* стимулиро-

Таблица 1 - Гематологические показатели анализа цельной крови контрольных групп, групп ожирения и ожирения + лечение *Rh. Rosea*

Показатель	контрольная группа	ожирение	ожирение + лечение <i>Rh.rosea</i>	единицы измерения
WBS	6.90±0.73	8.68±0.67	7.64±0.59	*10 ⁹ / L
RBC	6.31±0.97	7.06±1.08	6.50±1.00	*10 ¹² / L
HGB	136.60±6.23	152.99±6.98	149.93±6.84	*g/L
PLT	413.40±43.02	363.79±37.86	381.98±39.75	*10 ³ / L
Neut	3.15±0.45	3.37±0.52	3.34±0.44	*10 ⁹ / L
Lymph	3.02±0.36	4.56±0.41	3.76±0.37	*10 ⁹ / L
Mono	0.52±0.14	0.49±0.19	0.44±0.14	*10 ⁹ / L
EOS	0.17±0.06	0.23±0.08	0.06±0.06	*10 ⁹ / L
Baso	0.03±0.06	0.03±0.03	0.04±0.04	*10 ⁹ / L
Neut	45.56±3.66	38.90±5.62	43.77±5.09	%
Lymph	43.84±2.69	52.61±3.23*	43.77±5.09	%
Mono	7.56±1.77	5.56±1.97	5.76±1.67	%
EOS	2.55±0.96	2.59±0.90	0.80±0.84	%
Baso	0.49±0.85	0.35±0.37	0.47±0.49	%

* - Statistically significant ($p \leq 0.001$) relative to the control group; ** - statistically significant ($p \leq 0.001$) in relation to the group of alimentary obesity

Примечание: WBS-лейкоциты, RBC (red blood cells — эритроциты, HGB-Hb, гемоглобин- концентрация гемоглобина во всей крови, PLT - platelets-пластинки крови, Neut - нейтрофилы, Lymph - лимфоциты, Mono – моноциты, EOS-эозинофилы, Baso – базофилы.

* - Статистически значимый по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,001$); ** - статистически значимый по отношению к группе алиментарного ожирения ($p \leq 0,001$)

вало незначительное увеличение количества моноцитов в крови, по сравнению с контрольной группой подопытных животных (таблица 1). Показатели количества нейтрофилов, по сравнению с контролем, у лечившихся *Rh. rosea* незначительно выше, чем у крыс второй группы. На таблице 1 видно, что отсутствие лечения у 2 группы крыс отразилось на большем количественном содержании лимфоцитов крови. Исследование гематологических показателей в таблице 2 показывает количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и состояние перекисной резистентности эритроцитов, которое свидетельствует о значительном поражении системы крови под воздействием ожирения. Из этого видно, что применение в эксперименте лекарственного экстракта *Rh. rosea* способствует существенному ингибированию свободно радикального окисления, к повышению прочности клеточных мембран компонентов крови. Приведенные данные свидетельствуют о влиянии экстракта *Rh. rosea* на значительное увеличение количества лейкоцитов нейтрофильного ряда как палочкоядерных, так и зрелых форм (сегментоядерных нейтрофилов). Действие экстракта *Rh. rosea* проявлялось также в снижении относительного количества лимфоцитов, экстракт способствовало увеличению количества моноцитов у экспериментальных животных по сравнению с ожирением. Количественный состав эозинофилов в крови подопытных животных уменьшился (Рисунок 1). В настоящем исследовании антиоксидантное действие водного экстракта корней и корневищ *Rh. rosea* было оценено на животных. Ожирение фактически соответствует окислительному стрессу, который нарушает некоторые клеточные функции, ослабляет любое возможное восстановление этих поврежденных функций. Если клеточная антиоксидантная защита не может ограничить повреждение, происходит нарушение ряда клеточных функций, что приводит к патологическим изменениям и в конечном итоге к гибели клеток

[22]. Эритроцит имеет эластичные клетки дисковидной двояковогнутой формы, играющую важную роль для всех его функций: деформируемость и обмен O₂ и т.п. Он очень восприимчив к морфологическим изменениям с последующим отсутствием функциональности. Среди факторов, вызывающих морфологические изменения это присутствие оксидантов [23, 25]. Оксиданты, действительно, вызывают изменения в мембранах эритроцитов, что проявляется в следующем снижении содержания цитоскелетных белков и выработки высокомолекулярных белков, которые может привести к нарушениям формы эритроцитов и реологических свойств [24-25]. Более того, эксперименты с эритроцитами, инкубированными с H₂O₂ и Fe⁺², продемонстрировали морфологические изменения, характеризующиеся дозозависимым увеличением образования эхиноцитов, что указывает на роль окислительного повреждения в нарушении реологического поведения эритроцитов [25]. Наши данные свидетельствуют о том, что экстракт *Rh.rosea* потенциально способствует восстановлению количества клеток периферической крови и кроветворных тканей. Таким образом, полученные нами данные гематологических показателей крови свидетельствуют о том, что после приема экстракта *Rh.rosea* улучшаются показатели крови и обменные процессы протекают на более высоком уровне.

Заключение. Для получения желаемого эффекта в профилактических целях не всегда целесообразно использовать сильнодействующие препараты, наши результаты свидетельствуют об использовании фармацевтической композиции, полученной из корней и корневищ *Rh.rosea*, в качестве эффективного средства против алиментарного ожирения. Настоящее исследование показало, что у крыс после введения экстракта *Rh.rosea* определенные концентрации могут способствовать восстановлению кроветворения, увеличивать количество клеток периферической крови и

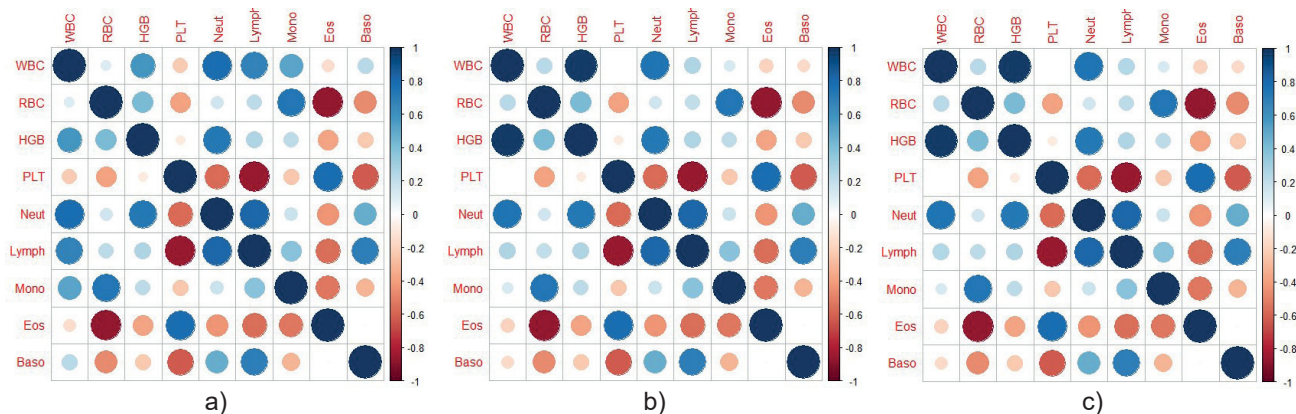


Рисунок 1 - Корреляционный анализ гематологических параметров анализа цельной крови контрольной группы, групп ожирения и ожирения + лечение

Примечание: Корреляции с $P < 0,05$ выделены цветом. Цвет указывает на положительную (синий) или отрицательную (красный) корреляцию. (а - корреляция анализа контрольных групп; б - ожирение; в- корреляция ожирение + лечение)

стимулировать пролиферацию кроветворных клеток. Это исследование выявило некоторые механизмы, лежащие в основе регуляторных эффектов *Rh. rosea* на кроветворение. Наше исследование обеспечивает ценную лабораторную основу для более глубоких

исследований, гематологические данные, приведенные в данной статье, указывают на хорошие результаты лабораторных животных после лечения с экстрактом *Rh.rosea*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ekor Martins. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. 2013. *Front Pharmacol.* 4: 177. doi: 10.3389/fphar.2013.00177
- 2 Chikezi C.P., Ojiako O.A. Herbal medicine: yesterday, today and tomorrow// *Altern Integr Med.* – 2015. – №4
- 3 World Health Organization (WHO). 1976
- 4 Abayomi Sofowora, Eyiotope Ogunbodede, Adedeji Onayade. The Role and Place of Medicinal Plants in the Strategies for Disease Prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013; 10(5): 210–229.
- 5 Kelly G.S. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. 2001. *Altern Med Rev*;6(3):293-302.
- 6 Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике 2008г.
- 7 Северцева, О.В. Валидация лекарственных средств природного происхождения / О.В. Северцева // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 7 Междунар. съезда 3-5 июля 2003 г.- СПб Пушкин, 2003. С.4.
- 8 Tolonen, A. Phenylpropanoid glycosides from *Rhodiola rosea* / A. Tolonen, A. Pakonen // *Chem. Pharm. Bull.*- 2003.- Yol. 51, № 4. -P. 467-470.
- 9 Scherer, P. E., & Hill, J. A. (2016). Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*, 118(11), 1703-1705. doi:10.1161/circresaha.116.308999.
- 10 Diabetes, Type 2 diabetes - Australian Institute of Health and Welfare. Australian institute of health and welfare. 2020 [cited 6 August 2020]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/diabetes/diabetes-snapshot/contents/how-many-australians-have-diabetes/type-2-diabetes>
- 11 Козаков, А.И. Растения целебный источник производства отечественных функциональных продуктов питания XXI века /Козаков А.И. - М.: Изд-во: Демидур-Арт, 2005-С. 109.
- 12 Anna Lih, Lorraine Pereira, Ramy H. Bishay, Johnson Zang, Abdullah Omari, Evan Atlantis, Nic Kormas, "A Novel Multidisciplinary Intervention for Long-Term Weight Loss and Glycaemic Control in Obese Patients with Diabetes", *Journal of Diabetes Research*, vol. 2015, Article ID 729567, 7 pages, 2015.
- 13 Антиоксидантная и адаптогенная активность некоторых перспективных видов лекарственного растительного сырья / Д.А. Коновалов, и др. // Человек и лекарство: тез. докл 11 Рос. нац. конгр. 19-23 апр. 2004 г.-М., 2004. - С.877.
- 14 Evstatieva, L., Todorova, M., Antonova, D., Staneva, J., 2010. Chemical composition of the essential oils of *Rhodiola rosea* L. of three different origins. *Pharmacogn. Mag.* 6, 256–258.
- 15 Kelly GS. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. *Altern Med Rev* 2001; 6:293-302.
- 16 Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. *Phytother Res* 1999; 13:275-91.
- 17 Linh PT, Kim YH, Hong SP. Quantitative determination of salidroside and tyrosol from the underground part of *Rhodiola rosea* by high performance liquid chromatography. *Arch Pharm Res* 2000; 23:349-52.
- 18 Zhumagul M.Zh. Kurmanbayeva M.S Kudrina N.O. Tolenova K.D Seilkhan A.S. Maria Hohn. GC-MS analysis of the lipophilic compounds of medicinal plant *Rhodiola rosea* L. // *International Journal of Biology and Chemistry – №1 – 2019 – P103-111.*
- 19 Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, ed. *Oxidative stress.* Academic Press: New York, 1985, pp. 1-8.
- 20 Vissers MCM, Carr AC, Chapman ALP. Comparison of human red cell lysis by hypochlorous and hypobromous acids: insights into the mechanism of lysis. *Biochem J* 1998; 330:131-8.
- 21 Сивков А.И. Гематологические и биохимические показатели крови коров различных генотипов. *Вестник ОГУ.* 2006.
- 22 Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. *Free Rad Biol Med* 1993; 15:77-96.
- 23 Bobrowska-Hagerstrand M, Hagerstrand H, Iglig A. Membrane skeletal ton and red blood cell vesiculation at low pH. *Biochem Biophys Acta* 1998; 123-8.
- 24 Flynn TP, Allen DW, Johnson GJ, White JG. Oxidant damage of the lipids and proteins of the erythrocyte membranes in unstable hemo globin disease. *J Clin Invest* 1983; 71:1215-23.
- 25 M. Battistelli, R. De Sanctis, R. De Bellis, L. Cucchiari, M. Dachà, P. Gobbi. *Rhodiola rosea* as antioxidant in red blood cells: ultrastructural and hemolytic behavior. *European Journal of Histochemistry* 2005; vol. 49 issue 3 (Jul-Sep): 243-254.

REFERENCES

- 1 Ekor Martins. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. 2013. *Front Pharmacol.* 4: 177. doi: 10.3389/fphar.2013.00177
- 2 Chikezi C.P., Ojiako O.A. Herbal medicine: yesterday, today and tomorrow// *Altern Integr Med.* – 2015. – №4
- 3 World Health Organization (WHO). 1976
- 4 Abayomi Sofowora, Eyiotope Ogunbodede, Adedeji Onayade. The Role and Place of Medicinal Plants in the Strategies for Disease Prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013; 10(5): 210–229.
- 5 Kelly G.S. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. 2001. *Altern Med Rev*;6(3):293-302.
- 6 Shenderov B.A. Функциональное питание и его роль в профилактике 2008г.
- 7 Severceva, O.V. Validacija lekarstvennyh sredstv prirodnogo proishozhdenija / O.V. Severceva // Aktual'nye problemy sozdaniya novykhlekarstvennyh preparatov prirodnogo proishozhdenija: materialy 7 Mezhdunar. s#ezda 3-5 ijulja 2003 g.- SPb Pushkin, 2003. S.4.
- 8 Tolonen, A. Phenylpropanoid glycosides from *Rhodiola rosea* / A. Tolonen, A. Pakonen // *Chem. Pharm. Bull.*- 2003.- Yol. 51, № 4. -P. 467-470.
- 9 Scherer, P. E., & Hill, J. A. (2016). Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*, 118(11), 1703-1705. doi:10.1161/circresaha.116.308999.
- 10 Diabetes, Type 2 diabetes - Australian Institute of Health and Welfare. Australian institute of health and welfare. 2020 [cited 6 August 2020]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/diabetes/diabetes-snapshot/contents/how-many-australians-have-diabetes/type-2-diabetes>
- 11 Kozakov, A.I. Rastenija celebnij istochnik proizvodstva otechestvennyh funkcional'nyh produktov pitaniya XXI veka /Kozakov A.I. - M.: Izd-vo: Demiidur-Art, 2005-S. 109.
- 12 Anna Lih, Lorraine Pereira, Ramy H. Bishay, Johnson Zang, Abdullah Omari, Evan Atlantis, Nic Kormas, "A Novel Multidisciplinary Intervention for Long-Term Weight Loss and Glycaemic Control in Obese Patients with Diabetes", *Journal of Diabetes Research*, vol. 2015, Article ID 729567, 7 pages, 2015.
- 13 Антиоксидантная и адаптогенная активность некоторых перспективных видов лекарственного растительного сырья / Д.А. Коновалов, и др. // Человек и лекарство: тез. докл 11 Рос. нац. конгр. 19-23 апр. 2004 г.-М., 2004. - С.877.
- 14 Evstatieva, L., Todorova, M., Antonova, D., Staneva, J., 2010. Chemical composition of the essential oils of *Rhodiola rosea* L. of three different origins. *Pharmacogn. Mag.* 6, 256–258.
- 15 Kelly GS. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. *Altern Med Rev* 2001; 6:293-302.
- 16 Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. *Phytother Res* 1999; 13:275-91.
- 17 Linh PT, Kim YH, Hong SP. Quantitative determination of salidroside and tyrosol from the underground part of *Rhodiola rosea* by high performance liquid

chromatography. Arch Pharm Res 2000; 23:349-52.

18 Zhumagul M.Zh. Kurmanbayeva M.S Kudrina N.O. Tolenova K.D Seilkhan A.S. Maria Nohn. GC-MS analysis of the lipophilic compounds of medicinal plant *Rhodiola rosea* L. // International Journal of Biology and Chemistry – №1 – 2019 – P103-111.

19 Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, ed. Oxidative stress. Academic Press: New York, 1985, pp. 1-8.

20 Vissers MCM, Carr AC, Chapman ALP. Comparison of human red cell lysis by hypochlorous and hypobromous acids: insights into the mechanism of lysis. Biochem J 1998; 330:131-8.

21 Sivkov A.I. Gematologicheskie i biohimicheskie pokazateli krovi korov razlichnyh genotipov. Vestnik OGU. 2006.

22 Rice-Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. Free Rad Biol Med 1993; 15:77-96.

23 Bobrowska-Hagerstrand M, Hagerstrand H, Iglic A. Membrane skeleton and red blood cell vesiculation at low pH. Biochem Biophys Acta 1998; 123-8.

24 Flynn TP, Allen DW, Johnson GJ, White JG. Oxidant damage of the lipids and proteins of the erythrocyte membranes in unstable hemo globin disease. J Clin Invest 1983; 71:1215-23.

25 M. Battistelli, R. De Sanctis, R. De Bellis, L. Cucchiari, M. Dachà, P. Gobbi. *Rhodiola rosea* as antioxidant in red blood cells: ultrastructural and hemolytic behavior. European Journal of Histochemistry 2005; vol. 49 issue 3 (Jul-Sep): 243-254.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру Бұл зерттеу AP08855699 "Абиотикалық күйзелістердің морфофизиологиялық және фитохимиялық аспектілеріне Қазақстандық *Rhodiola semenovii* Boriss бейімделуі мен биологиялық белсенділігінің әсері." (2020-2022). Бұл грантты Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі қаржыландырады.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – Данное исследование было проведено в рамках проекта AP08855699 "Влияние абиотических стрессов на морфофизиологические и фитохимические аспекты адаптации и биологической активности казахстанского растения *Rhodiola semenovii* Boriss." (2020-2022). Данный грант финансируется Министерством образования и науки Республики Казахстан.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - This study was conducted as part of project AP08855699 "Influence of abiotic stresses on morphophysiological and phytochemical aspects of adaptation and biological activity of the Kazakh plant *Rhodiola semenovii* Boriss. (2020-2022). This grant is funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

Сведения об авторах

Moldir Z. Zhumagul: <https://orcid.org/0000-0002-9467-1483>, Астанинский ботанический сад - младший научный сотрудник; Международный университет Астана, старший преподаватель

Meruyert C. Kurmanbayeva: <https://orcid.org/0000-0002-0665-4027> КазНУ имени Аль-Фараби доктор биологических наук, заведующая кафедрой биоразнообразия и биоресурсов

Natalya O. Kudrina <https://orcid.org/0000-0002-0882-0447> КазНУ имени Аль-Фараби старший преподаватель, РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» МОН РК, заведующая лабораторией ФД и ИФ

Serik A. Kubentayev: <https://orcid.org/0000-0002-0369-0591> Астанинский ботанический сад, заведующий флоры и растительных ресурсов

Terletskaya, Nina V. <https://orcid.org/0000-0003-3176-820X> КазНУ имени Аль-Фараби кандидат биологических наук, ассоциированный профессор, РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» МОН РК, заведующая лабораторией экологической физиологии растений

Moldakaryzova, Aizhan Zh. <https://orcid.org/0000-0003-0186-978X> заведующая кафедрой молекулярной биологии и генетики КазНМУ

Received: 16 September 2022/ Accepted: 3 October 2022/ Published online: 25 October 2022
UDC 57023
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.83.28.014

¹Z.B.YESSIMSITOVA, ¹I.M.ZHARKOVA, ²P.L.TLEUBEKQYZY, ²S.K. BOXENOVA,
³A.S.KOZHAMZHAROVA, ⁴G.ZIYAYEVA, ¹R.K.DUISEMKHAN
1al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan
2NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Kazakhstan
3S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
4M.Kh. Dulaty Taraz regional university, Taraz, Kazakhstan

PATHOHISTOLOGICAL STUDY OF RAT SKIN AT CHEMICAL BURN WITH ACETIC ACID

Resume. The study of chemical burns in animals is a serious problem in surgery. Burns, even superficial, and all the more deep, quickly become life-threatening for the animal, since, in addition to local changes, they cause general disturbances in the body by the occurrence of burn toxemia, as well as the reproduction of pathogenic microflora on the surface of burn wounds. The article shows a comprehensive histological study of rat skin cells with a chemical burn with acetic acid against the background of the use of dressings with a carbon sorbent, which have antimicrobial action due to carbon fiber, actively removing pathological microflora from the wound for 7 and 14 days. It was found that the use against the background of the use of dressings with a carbon sorbent for 7 and 14 days with a chemical burn with acetic acid leads to a decrease in pathological processes and to an increase in the general antioxidant activity in the skin of rats. The data obtained allow us to speak about the use of carbon sorbent dressings, which have the ability to absorb wound secretions, while exerting a pronounced sorption effect in relation to microorganisms, provides a positive effect on the rate of healing of a burn injury, and improves the general condition of the body.
Key words: burn, medical dressing, acetic acid, skin.

¹З.Б.Есимситова, ¹И.М.Жаркова, ²П.Тлеубекқызы,
²С.С.Боксенова, ³А.С.Кожамжарова, ⁴Г.Зияева,
¹Р.К.Дүйсемхан
1әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Алматы, Қазақстан
2КеАҚ «Астана медициналық университеті», Нұр-Сұлтан,
Қазақстан
3С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина
университеті, Алматы, Қазақстан
4М.Х. Дулати атындағы Тараз өңірлік университеті,
Тараз, Қазақстан

СІРКЕ ҚЫШҚЫЛЫМЕН ХИМИЯЛЫҚ КҮЙІК КЕЗІНДЕ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАР ТЕРІСІН ПАТОГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Жануарлардың химиялық күйіктерін зерттеу хирургияның күрделі проблемасы болып табылады. Үстірт және одан да тереңірек күйік жануардың өміріне қауіп төндіреді, өйткені жергілікті өзгерістерден басқа олар күйік токсемиясының пайда болуымен организмде жалпы бұзылулар тудырады және күйік жараларының бетінде патогендік микрофлораның көбеюіне септігін тигізеді. Мақалада патологиялық микрофлораны жарадан 7, 14 күн бойы белсенді түрде алып тастайтын, кө-

¹З.Б. Есимситова, ¹И.М.Жаркова, ²П.Тлеубекқызы,
²С.С.Боксенова, ³А.С.Кожамжарова,
⁴Г.Зияева, ¹Р.К.Дүйсемхан
1Қазақский Национальный Университет им. аль-Фараби,
Алматы, Казахстан
2НАО «Медицинский университет Астана»,
Нур-Султан, Казахстан
3Қазақский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан
4Таразский региональный университет им. М.Х. Дулати,
Тараз, Казахстан

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОЖИ КРЫС ПРИ ХИМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

Аннотация. Изучение химических ожогов у животных представляют собой серьезную проблему в хирургии. Ожоги, даже поверхностные, и тем более глубокие быстро становятся угрожающими для жизни животного, поскольку помимо местных изменений, вызывают общие нарушения в организме возникновением ожоговой токсемии, а также размножением патогенной микрофлоры на поверхности ожоговых ран. В статье показано комплексное гистологическое исследование клеток кожи крыс при химическом ожоге уксусной кислотой на фоне использова-

міртек талшығының әсерінен микробқа қарсы әсері бар, көміртек сорбент таңғышты қолдану аясында сірке қышқылымен химиялық күйік кезіндегі егеуқұйрық тері жасушаларын кешенді гистологиялық зерттеу көрсетілген. Сірке қышқылымен химиялық күйік кезінде көміртекті сорбентпен таңу материалдарын 7, 14 күн ішінде қолдану патологиялық процестердің төмендеуіне және егеуқұйрықтардың терісінде жалпы антиоксиданттық белсенділіктің жоғарылауына әкелетіні анықталды. Алынған мәліметтер микроорганизмдерге қатысты айқын сорбциялық әсер ете отырып, жараның секрециясын сіңіру қабілеті бар көміртекті сорбентті таңғыштарды қолдану күйік жарақаттарының жазылу жылдамдығына оң әсер етеді және дененің жалпы жағдайын жақсартатыны жайлы айтуға мүмкіндік береді.

Кілтті сөздер: күйік, медициналық таңғыш, сірке қышқылы, тері.

Introduction. Chemical burns of the skin occupy a prominent place in the structure of domestic and industrial injuries. Technological progress not only did not lead to a decrease in the number of burn injuries, on the contrary, the frequency of thermal, chemical injuries and mortality among those who were burned have a clear tendency to increase. Burns are often accompanied by man-made disasters and military conflicts. The number of burns received in everyday life is also not decreasing. It is generally recognized that the greatest danger to life is represented by extensive deep burns, accompanied by the development of severe burn disease. Therefore, traditionally, attention is paid to this problem. However, at present, there is a progressive growth of local deep burns, in which the affected area does not exceed 30% of the body surface [1-5]. Skin - cutis - an organ that is the outer covering of the body, which performs the function of protecting the body from external influences, metabolism, thermoregulation, etc. The skin covers the entire body of a rat, it is relatively thin, in an old animal it is thicker than in young animals, in males it is thicker than in females. In a rat, like in other mammals, the skin consists of a surface layer - the epidermis - epidermis, represented by a multilayer squamous keratinized epithelium, the dermis (corium) - the connective tissue part of the skin, and the subcutaneous base, or layer. The study of domestic and foreign literary sources has shown that chemical burns of the skin occupy a prominent place in the structure of domestic and industrial injuries. The most severe contingent of burned patients are patients with deep burns, which are accompanied by the development of burn disease. Traditionally, much attention is paid to the study of the pathogenesis and treatment of extensive burns, while the study of pathomorphological changes in limited burns, the affected area of which does not exceed 10% of the skin surface has been little studied [6-13]. Therefore, the morphological study of the skin with a chemical burn using physiotherapeutic methods aimed at preventing treatment is no less important problem. The conser-

vation of dressings with a carbon sorbent, which possess antimicrobial action, is carried out by the action of carbon sorbent, which actively removes from the wound pathological microflora during 7, 14 days. It is established that the application of dressings with a carbon sorbent on the background of the use of acetic acid leads to a decrease in pathological processes and to an increase in the overall antioxidant activity in the skin. The obtained data allow us to speak about the application of carbon sorbent dressings, which have the ability to absorb wound secretions, to express the sorption effect in relation to microorganisms, to ensure a positive influence on the rate of healing of a burn injury, to improve the general condition of the organism.

Ключевые слова: ожог, лечебная повязка, уксусная кислота, кожа.

vative methods used in this regard, the most widespread in Kazakhstan, often turn out to be insufficiently effective. Acetic acid burn is one of the most serious injuries that can happen in everyday life. Poisoning or skin burns with vinegar essence are common. Our experiment on the morphological study of the skin of a rat with a chemical burn with acetic acid against the background of the use of dressings with a carbon sorbent makes it possible to assess not only the cytotoxic effect of the factor under study, but also to obtain fundamentally new information about the mechanisms of its action on the morphofunctional state of the rat organism.

Modeling of chemical burn. To carry out the experimental work of the study, we used white outbred rats at the age of three months with an average body weight of 180-220 g. A total of 18 rats, all were kept in the same standard vivarium conditions, received normal food, drank water without restriction. To apply wound damage, the skin area was first cleaned of hair. After preliminary removal of hair on the back of the skin, the experimental animals caused a chemical burn with acetic acid and received a third degree burn with an area of 6-9%. Experimental rats were divided into 3 groups of 6 animals each: the first control group of animals, where the skin of the rats was not exposed to chemical burns. The second group of experimental animals received a chemical burn of the skin with acetic acid. The third group of experimental rats who received a chemical burn of the skin with acetic acid while using medical dressings with a carbon sorbent on the damaged wound, which included vitamin A, E, diminished powder 3 g, olive oil 1 ml, petroleum jelly 1 g. Histological studies in order to identify morphological changes in the burned tissues in animals of the control and experimental groups, in the process of surgical treatment, tissue pieces were excised on the 7th and 14th days. For this, a biopsy of a burn wound was performed in rats with a burn injury on the 7th and 14th days after the injury was inflicted under anesthesia. Pieces of the skin of experimental rats served as the object of histological examination. His-

tological processing of the material was carried out by traditional methods of microscopic technique for preparing thin sections. Sections were stained with hematoxylin - eosin. Viewing and photographing of histological preparations was carried out using a Leica DMLS light microscope with a Leica DFS 280 digital camera.

Research results and discussion. A morphological study of control rats that did not undergo a chemical burn for 7 and 14 days showed that in the rats there were no changes in the skin cover without changes, there was no reddening of the skin, thickening of the skin fold and loss of hair adjacent to the clipped areas. On palpation of the clipped skin areas, no painful reaction was observed in the animals. There are no blood vessels in the epidermis. The cells are flattened, the nuclei are purple-stained with hematoxylin-eosin (Fig. 1). Signs of degeneration and keratinization are visible in the granular layer. On the surface of the epidermis, the scales peel off, but the thickness of the stratum corneum does not decrease from this, since the keratinization process constantly captures new

cell rows, and the loss is replenished due to the multiplication of cells of the basal layer (Fig. 2). The physiological state of the animals of the first group during the study period remained within the normal range.

Pathohistological changes in the skin of the second group of rats that received a chemical burn with acetic acid on the 7th day of observation, fibrin scab with lymph and leukocyte infiltration was visualized (Figure 3). Extensive areas of necrosis, edema, profuse mononuclear and neutrophilic infiltration were found in the dermis. Sebaceous glands and hair follicles were completely absent in places. In the area of necrosis, an inflammatory process is traced, all structural elements of the dermis are well visualized, including the connective tissue matrix, vessels and skin appendages.

Necrotic tissues are optically dense, with an intense basophilic shade. Histological examination of the skin of rats on the 14th day after the burn, hyperkeratosis was observed in the stratum corneum of the epidermis. The hyperplastic prickly layer was visualized. On the border of

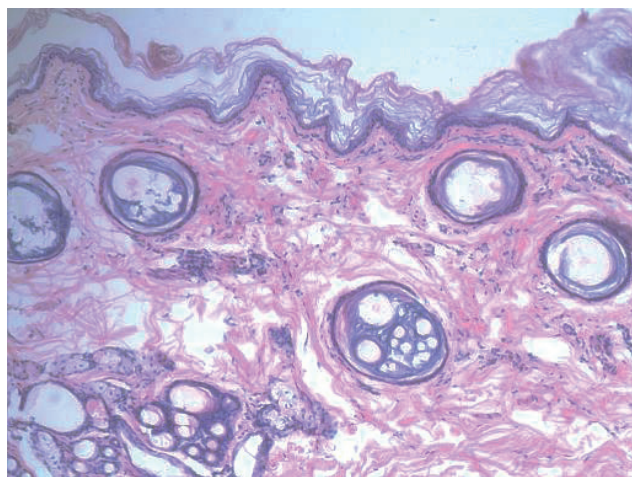


Figure 1 - Skin without changes, 7 days. Hematoxylin-eosin. X 400.

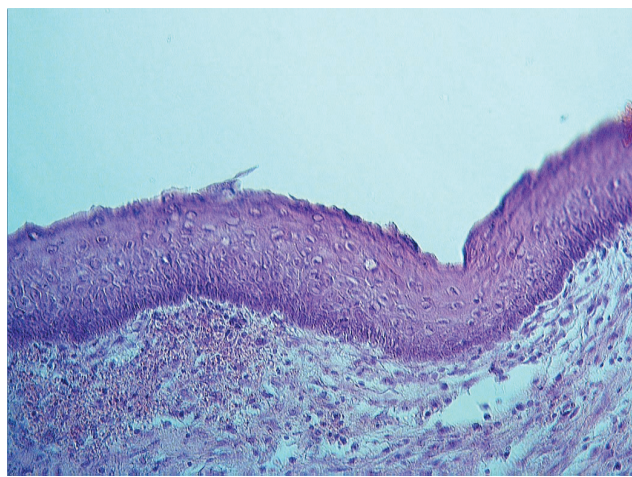


Figure 2 - The skin was unchanged, 14 days. Hematoxylin-eosin. X 400.

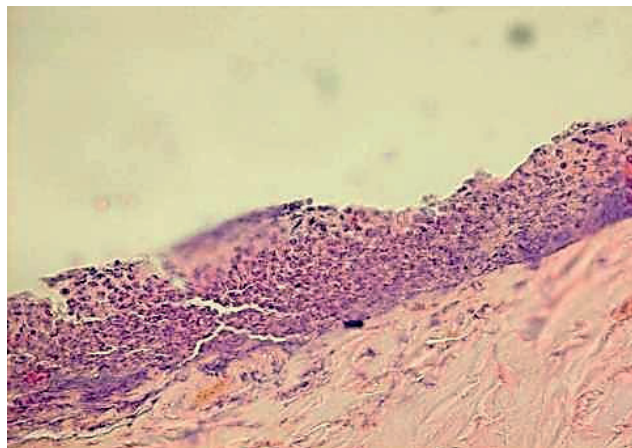


Figure 3 - Fibrinous scab with moderate lymphocytic infiltration. 7 days Hematoxylin-eosin. X 400.

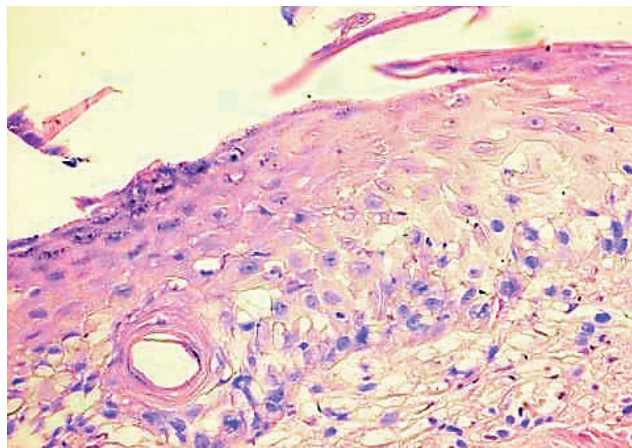


Figure 4 - Focal hemorrhage in the superficial layers of the dermis, 14 days. Hematoxylin-eosin. X 400.

the epidermis and dermis, also in the superficial dermal layers, focal hemorrhages (Figure 4) and focal fibrosis were determined. In the deep dermal layers, swelling of the connective tissue fibers was observed. Mononuclear and neutrophilic infiltration of the dermis was poorly expressed, judging by single or few focal cell clusters. There were single keratinocytes and sebaceous glands without complete epithelialization of the defect. The physiological state of the rats of the second group after a chemical burn showed a depressed general state, decreased appetite, and increased respiration. A histological study of the skin of rats of the third group with a chemical burn with acetic acid against the background of the use of dressings with a carbon sorbent for 7 days showed that no signs of purulent exudation were found in the animals, the burn wounds of this group were covered with a thin dry scab. The thorny layer was hyperplastic, there were single acanthotic strands, and focal fibrosis with weak mononuclear infiltration and the absence of neutrophils was observed in the dermis. The underlying layers of the dermis included the papillary and reticular layers, consisting of fibroblasts and fibrocytes (Figure 5) without pathological changes. Morphological study of rats after 14 days there was a mild diffuse infiltration of the granulation tissue of the wound with lymphoid elements. The granulation tissue of the healing burn wound was characterized by the predominance of cellular elements over collagen fibers, complete epithelialization of the burn due to hyperplasia of the thorny layer was noted, and partial signs of dystrophic changes were noted. The inflammatory reaction in the skin itself was poorly expressed (Figure 6). The physiological state showed that the body temperature returned to normal, the animals' appetite was satisfactory, the animals' respiration rate remained within the physiological limits and did not differ significantly, on the 14th day they were within the normal range. When studying the rates of wound healing and morphological signs of the wound process in the experimental groups, we noted a slowdown in the phases of the wound process with-

out the use of a dressing, the healing time of necrotic tissues and the period of cell infiltration were lengthened in comparison with a medical dressing with a sorbent. The use of a dressing with a sorbent contributed to a decrease in the concentration of microbial bodies, accelerated the process of epithelialization of a dermal chemical burn, the frequency of scar complications was reduced to 20%. Conclusion. Despite the large selection of drugs used for the local treatment of burns in animals, none of them can be called universal, and the effect is far from optimal. In this regard, treatment should include pain relief and be aimed at combating infection and intoxication of the body. It should be borne in mind that at different stages of the healing of a burn wound, different principles of therapy should be applied, on which the choice of local remedies for treating a burn depends. In this regard, our study shows that the study of chemical burns with acetic acid of the second group of rats revealed pathomorphological features of the course of the wound process in the form of destruction, necrosis, inflammation, and under the conditions of an experimental combined scheme of chemical burns against the background of the use of sterile dressings with a special sorbent no destructive changes were observed. Our study revealed local changes in the structure of the skin after exposure to a chemical factor. This scientific experiment gave a positive assessment of the effectiveness of using a new method of treating skin burns with a therapeutic bandage with a sorbent, which included vitamin A, E, diminished powder 3 g., Olive oil 1 ml., Petroleum jelly 1 g. In the third group of rats, the thickness of the germ the layer of the epidermis in the zone of epithelialization of the wound surface is significantly higher and the acceleration of the healing rate of burn wounds is achieved due to the weakening of the severity of the destructive-inflammatory phase of the wound process and the activation of the proliferative-reparative phase. The effect of dressings on wound healing was more pronounced. Bandaged rats were more active than unbandaged rats. The use of a sorbent dress-

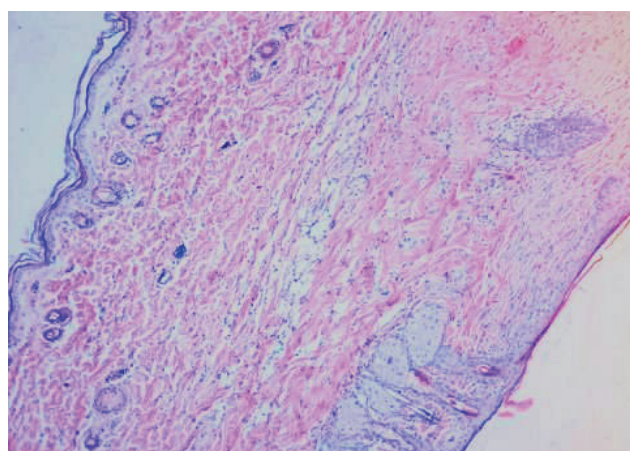


Figure 5 - Chemical burn after treatment with a bandage with a sorbent after 7 days. Focal fibrosis was observed in the dermis. Hematoxylin-eosin. X 400.

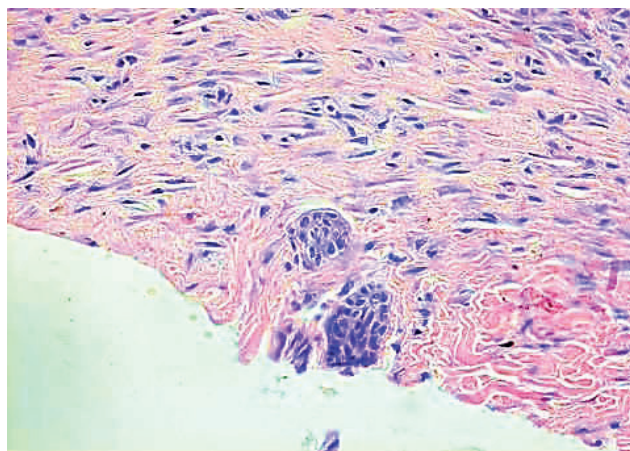


Figure 6 - Chemical burns after treatment with a bandage with a sorbent after 14 days. Focal fibrosis is observed in the dermis. Hematoxylin-eosin. X 400.

ing contributed not only to a reliable acceleration of healing, but also to a reduction in the range of epithelialization periods, healing took place under a dry scab, providing a more effective wound healing effect. It was revealed that our experiment of morphological study of rat skin with a chemical burn with acetic acid against the background of the use of dressings with a carbon sorbent makes it possible to assess not only the cytotoxic effect of the factor under study, but also to obtain fundamentally new information about the mechanisms of its action on the morphofunctional state of the rat organism. It was found that the regeneration of damaged tissues in rats by a burn with acetic acid during treatment with a bandage with a carbon sorbent for 7 days leads to wound healing, and by 14 days completely scarring of the tissue occurs. The results obtained allow us to speak about the unique properties of sorbent carbon dressings, which have a good ability to absorb purulent secretions, reducing bacterial contamination of the wound, trophic ulcers, and completely

eliminating the smell of exudate. The carbon sorbent creates the conditions necessary for the prevention of complications of primary injuries.

Findings: It was proved that in the burnt skin tissues of rats of the third group in the early stages there is a rapid maturation of granulation tissue, active regeneration of the skin with a predominance of reparative processes, less pronounced exudative phase of the inflammatory reaction. It was found that the use of a dressing with a sorbent contributed to a decrease in the concentration of microbial bodies, accelerated the process of epithelialization of a dermal chemical burn, and the frequency of cicatricial complications was reduced to 20%. It was shown that the use of a sorbent dressing contributed not only to a significant acceleration of healing, but also to a reduction in the range of epithelialization periods, healing took place under a dry scab, providing a more effective wound healing effect.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Антиоксидантные ферменты кожи при экспериментальных ожогах [Текст] / Е. В. Михальчик, С. М. Титкова, М. В. Ануров [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, вып. 6. – С. 576-586.
- 2 Безина, Н. М. Клинико-гематологический статус собак при лечении ожоговой травмы [Текст] / Н. М. Безина // Ветеринарная медицина агропромышленному комплексу : материалы междунар. науч.-практ. конф. / ФГБОУ ВО «Южно-Уральский гос. аграр. ун-т». – Троицк, 2017. – С. 35-39.
- 3 Безина, Н. М. Экспериментальное лечение термических ожогов у кроликов [Текст] / Н. М. Безина, Т. Н. Шнякина // Индустриализация – основа нового экономического роста государства : материалы VIII междунар. науч.-практ. конф. – Костанай, 2016. – С. 21-23.
- 4 Бобровников, А. Э. Технологии местного консервативного лечения обожженных [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17/ Бобровников Александр Эдуардович. – Москва, 2012. – 273 с. : 39 ил.
- 5 Буланкина, И. А. Изменения морфологических характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом ожоге I, II степени [Текст] / И. А. Буланкина // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 78-80.
- 6 Булоян, С. А. Действие мази дермафен на регенераторные процессы кожи белых крыс после экспериментального термического ожога [Текст] / С. А. Булоян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10. – С. 268-272.
- 7 Власов, А.А. Применение коллаген-хитозановых раневых покрытий и дермального эквивалента кожи в местном лечении термических ожогов. [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Власов А.А. – Красноярск, 2010. – 21 с.
- 8 Енчева Ю.А. Эффективность комбинированного хирургического лечения ожогов III степени [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17; 03.02.03 / Енчева Юлия Абыталиновна. – Пермь, 2017 – 135 с.: ил.
- 9 Маргулис, Ф. В. Местное лечение глубоких термических ожогов с учетом фазности течения раневого процесса [Текст] / Ф. В. Маргулис // Клиническая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 38-42.
- 10 Esselman, P. C. Burn rehabilitation: an overview [Text] / P. C. Esselman // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 88 (12). – S. 3-6.
- 11 Holm, C. Resuscitation in shock associated with burns. Traditions or evidencebased medicine? [Text] / C. Holm // Resuscitation. – 2000. – Vol. 44, №3. – P. 157-164.
- 12 Zhang, Y. P. Anaerobic infection of burns [Text] / Y. P. Zhang // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. – 2011. – Vol. 9, issue 2 (11). – P. 408-409.
- 13 Ажикова, А.К. Биохимическое исследование организма крыс в норме, после термического ожога и лечения поврежденной кожи стимулятором регенерации кожи, препаратом сравнения и концентратом пуловинной крови [Текст]: отчет о НИР (промежуточ.) / Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере; рук. Лазыко М.В.- Астрахань, 2019 –9 с. – Исполн.: Ажикова А.К. – Библиогр.: с. 6-9. - № ГР 01200956788. - Инв. №. 6550 к/н.

REFERENCES

- 1 Antioksidantnye fermenty kozhi pri eksperimental'nyh ozhogah [Tekst] / E. V. Mihal'chik, S. M. Titkova, M. V. Anurov [i dr.] // Biomedicinskaya himiya. – 2006. – T. 52, vyp. 6. – S. 576-586.
- 2 Bezina, N. M. Kliniko-gematologicheskij status sobak pri lechenii ozhogovoj travmy [Tekst] / N. M. Bezina // Veterinarnaya medicina agropromyshlennomu kompleksu : materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf. / FGBOU VO «YUzhno-Ural'skij gos. agrar. un-t». – Troick, 2017. – S. 35-39.
- 3 Bezina, N. M. Eksperimental'noe lechenie termicheskikh ozhogov u krolikov [Tekst] / N. M. Bezina, T. N. SHnyakina // Industrializaciya – osnova novogo ekonomicheskogo rosta gosudarstva : materialy VIII mezhdunar. nauch.-prakt. konf. – Kostanaj, 2016. – S. 21-23.
- 4 Bobrovnikov, A. E. Tekhnologii mestnogo konservativnogo lecheniya obozhzhennyh [Tekst]: dis. ... d-ra med. nauk : 14.01.17/ Bobrovnikov Aleksandr Eduardovich. – Moskva, 2012. – 273 s. : 39 il.
- 5 Bulankina, I. A. Izmeneniya morfologicheskikh karakteristik i biomekhanicheskikh svojstv struktur kozhi pri termicheskom ozhoge I, II stepeni [Tekst] / I. A. Bulankina // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2012. – № 5. – S. 78-80.
- 6 Buloyan, S. A. Dejstvie mazi dermafena na regeneratorye processy kozhi belyh krysov posle eksperimental'nogo termicheskogo ozhoga [Tekst] / S. A. Buloyan // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2015. – № 10. – S. 268-272.
- 7 Vlasov, A.A. Primenenie kollagen-hitozanovyh ranevyh pokrytij i dermal'nogo ekvivalenta kozhi v mestnom lechenii termicheskikh ozhogov. [Tekst] : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Vlasov A.A. – Krasnoyarsk, 2010. – 21 s.
- 8 En'cheva YU.A. Effektivnost' kombinirovannogo hirurgicheskogo lecheniya ozhogov III stepeni [Tekst] : dis. ... kand. med. nauk : 14.01.17; 03.02.03 / En'cheva YUliya Abytalinovna. – Perm', 2017 – 135 s.: il.
- 9 Margulis, F. V. Mestnoe lechenie glubokih termicheskikh ozhogov s uchetom faznosti techeniya ranevogo processa [Tekst] / F. V. Margulis // Klinicheskaya hirurgiya. – 2002. – № 3. – S. 38-42.
- 10 Esselman, P. C. Burn rehabilitation: an overview [Text] / P. C. Esselman // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 88 (12). – S. 3-6.

- 11 Holm, C. Resuscitation in shock associated with burns. Traditions or evidencebased medicine? [Text] / C. Holm // Resuscitation. – 2000. – Vol. 44, №3. – P. 157-164.
- 12 Zhang, Y. P. Anaerobic infection of burns [Text] / Y. P. Zhang // Chung Hua Wai Ko Tsa Chih. – 2011. – Vol. 9, issue 2 (11). – P. 408-409.
- 13 Azhikova, A.K. Biohimicheskoe issledovanie organizma krys v norme, posle termicheskogo ozhoga i lecheniya povrezhdennoj kozhi stimulyatorom regeneracii kozhi, preparatom sravneniya i koncentratom pupovinoj krovi [Tekst]: otchet o NIR (promezhutoch.) / Fond sodejstviya razvitiyu malyh form predpriyatij v nauchno-tehnicheskoy sfere; ruk. Laz'ko M.V.- Astrahan', 2019 –9 s. – Ispoln.: Azhikova A.K. – Bibliogr.: s. 6-9. - № GR 01200956788. - Inv. №. 6550 gk/n.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Кожамжарова Асел Сейдахметқызы; Кандидат химических наук РК, Доцент Школа Фармации, Кафедра «Фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии ботаники» НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» asseil_kozhamzharova@mail.ru г.Алматы, Казахстан, +77753282777 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209>

Есимситова Зура Беркутовна; к.б.н., доцент, кафедра биоразнообразия и биоресурсов; КазНУ им. Аль-Фараби. Алматы, Казахстан. zura1958@bk.ru. +7 (701) 386-92-14

Жаркова Ирина Маратовна старший преподаватель, кафедра биоразнообразия и биоресурсов КазНУ имени аль-Фараби irina_zharkova@bk.ru +77075436552 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8637-0090>

Тлеубекқызы Перизат старший преподаватель, кафедра гистологии и цитологии; НАО «Медицинский Университет Астана» Нур-Султан, Казахстан t.perizat@mail.ru, +7778 116 8892; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3749-9306>

Боксенова Салтанат Кайырбековна; старший преподаватель, кафедра гистологии и цитологии; НАО «Медицинский Университет Астана» Нур-Султан, Казахстан i.am_forever@mail.ru, +7702 987 4046; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9671-6780>

Сейлхан Айнур Казахский Национальный педагогический университет им.Абая. +77078662220 ainura_seilkhan@mail.ru ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3252-0049>

Дүйсемхан Рахат Күншебайұлы Магистрант КазНУ имени аль-Фараби duisemhanrahat@mail.ru +7747-629-23-18 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7246-3026>

Алынды: 28 қыркүйек 2022 / Қабылданды: 20 қазан 2022 / Онлайн жарияланды: 25 қазан 2022
 УДК 574.2
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.53.70.015

Ж.Б. ОЛЖАБАЕВА¹, Б.А. АБДУЛЛАЕВА¹, И.М.ЖАРКОВА¹, А.Ж. ТУКПЕТОВА², Н.А. СПАНДИЯРОВА³

¹әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

²Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан

³Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты, Алматы, Қазақстан

БАЛҚАШ КӨЛІНДЕ МЕКЕНДЕЙТІН САЗАН ЖӘНЕ КӨКСЕРКЕНІҢ БАУЫРЫНЫҢ ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін. Қоршаған орта факторларының әсеріне организмдердің бейімделу сұрақтары биология ғылымдарының маңызды мәселелерінің бірі болып отыр. Сондықтан, қазіргі таңда зерттеушілер экологиялық бейімделу сұрақтарымен айналысуда. Балқаш көлі балықтарының бауырының сыртқы орта факторлары әсерінен пайда болатын құрылымдық және функционалдық өзгерістері туралы морфологиялық жұмыстар жоқтың қасында. Бауыр зат алмасуда және қоректік заттардың сіңуінде маңызды рөл атқарады. Сонымен қатар, бауыр жасушалары улы заттарды жойып, өт бөледі. Балық бауырының экологиялық орта әсерлеріне бейімделу реакцияларын морфологиялық тұрғыдан зерттеу өзекті мәселе болып табылады. Осыған орай жұмыстың мақсаты Балқаш көлінде мекендейтін сазан және көксеркенің бауырының гистологиялық және морфометриялық ерекшеліктерін зерттеу болды. Берілген мақалада Балқаш көлінің Үлкен және Тораңғылық аймақтарында мекендейтін сазан мен көксерке балықтарының бауырында пайда болған ұлпалық өзгерістерінің кездесу жиілігіне салыстырмалы талдау жасалды. Жұмыстың мақсатына жету үшін зерттелген балық дарақтарының бауырына гистологиялық, морфометриялық және статистикалық зерттеу жүргізілді. Сазан және көксеркенің бауырында майлы дистрофия, ядролардың полиморфизмі, Купфер жасушаларының (бауыр макрофагтары) пролиферациясы, микроциркуляциялық арна тамырларының жарылуы анықталды. Бауыр құрылымындағы өзгерістер Үлкен зонасында ауланған сазан балықтарының 55,53%-да, көксерке балықтарының 59,56%-да, ал Тораңғылық зонасында ауланған сазанның 65,32%-да, көксеркенің 68,4%-да тіркелді. Бауыры морфологиялық өзгерістерге ұшырамаған балықтар саны сазан арасында 9,79%, көксерке арасында 8,84% болды. Балық бауыры паренхимасында анықталған морфологиялық өзгерістер Балқаш көлінің экожүйесіне түрлі қолайсыз факторлардың ықпалын көрсетеді.

Түйінді сөздер: сазан, көксерке, бауыр, паренхима, майлы дистрофия, полиморфизм

Ж.Б. Олжабаева¹, Б.А. Абдуллаева¹, И.М.Жаркова¹,
 А.Ж. Тукпетова², Н.А. Спандиярова³

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

²Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Казахстан

³Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ САЗАНА И СУДАКА, ОБИТАЮЩИХ В ОЗЕРЕ БАЛХАШ

Резюме. Вопросы приспособления организма к влиянию факторов внешней среды являются одной из важнейших проблем биологических наук. Поэтому в настоящее время исследователи занимаются вопросами экологической адаптации. Морфо-

Zh. Olzhabayeva¹, B. Abdullayeva¹, I. Zharkova¹,
 A. Tukpetova², N. Spandiyarova³

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Scientific Center of the Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Kazakhstan.

³Kazakh Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan.

HISTOLOGICAL FEATURES OF THE LIVER OF CARP AND ZANDER LIVING IN LAKE BALKHASH

Resume. The problems of adaptation of the organism to the influence of environmental factors are one of the most important problems of biological sciences. Therefore, researchers are currently working on issues of ecological adaptation. Morphological studies showing structural and functional changes in the liver of fish living in Lake

логические работы, показывающие структурно-функциональные изменения печени рыб, обитающих в озере Балхаш, в связи с их экологией, являются мало изученными. Печень играет важную роль в метаболизме и усвоении питательных веществ. Кроме того, клетки печени разрушают токсические вещества и выделяют желчь. Морфологическое изучение адаптационных реакций печени рыб к воздействиям окружающей среды является актуальной задачей. В связи с этим целью работы является изучение гистологических и морфометрических особенностей печени сазана и судака, обитающих в озере Балхаш. В данной статье был произведен сравнительный анализ частоты встречаемости тканевых изменений печени особей сазана и судака, обитающих в зонах озера Балхаш, такие как Улькен и Торангылык. Для достижения цели работы было проведено гистологическое, морфометрическое и статистическое исследование печени изучаемых особей рыб. В печени сазана и судака были обнаружены жировая дистрофия, полиморфизм ядер, пролиферация клеток Купфера (печеночных макрофагов), разрыв сосудов микроциркуляторного русла. Изменения в структуре печени отмечены у 55,53% особей сазана и 59,56% особей судака, выловленные в зоне Улькен, и у 65,32% особей сазана и 68,4% судака, выловленные в зоне Торангылык. Количество рыб, не имеющих изменений структуры печени составило 9,79% среди сазана и 8,84% у судака. Морфологические изменения, выявленные в паренхиме печени рыб, определяют воздействие различных неблагоприятных факторов на экосистему озера Балхаш.

Ключевые слова: сазан, судак, печень, паренхима, жировая дистрофия, полиморфизм.

Кіріспе. Көп факторлы антропогендік және табиғи әсерлер (гидроқұрылыс, химиялық және термиялық ластану, балық аулау, браконьерлік және т.б.) биологиялық және су ресурстарының бұзылуына әкеледі [1]. Бұған мысал ретінде Балқаш көлі экологиясын алуға болады. Балқаш – Азиядағы ең ірі су қоймаларының бірі болып табылады. Бұл көл Қазақстанның үш облысының аумағында орналасқан: Алматы, Жамбыл және Қарағанды. Қазіргі уақытта, көлдің суын Қазақстан және Қытай мемлекеттері ұтымсыз пайдалануда. Сол себепті, оған тартылып қалу қаупі төніп тұр. Сондай-ақ, тау-кен металлургиялық өндірісінің қалдықтары – судың ластануына едәуір әсерін тигізді. Осының салдарынан Балқаш көлінде мекендейтін балықтардың денсаулығы айтарлықтар өзгеріске ұшырады [2]. Тұщы су экожүйелерінің жоғары трофикалық буыны болып табылатын балықтар өздерінің тіршілік етуі барасында әр түрлі ластаушы заттардың едәуір мөлшерін жинақтайды [3, 4], бұл оларды биоиндикацияның қолайлы объектісіне айналдырады [5]. Балықтардың мүшелері мен ұлпаларының зақымдалуы интоксикацияның сыртқы белгілері болмаған кезде де орын алуы мүмкін [6], мұндай жағдайларда ішкі мүшелердің патоморфологиялық өзгерістері ластаушы заттардың зиянды әсерінің бірден-бір көрсеткіші болып табылады [7, 8]. Организм күйі мен оның қоршаған орта экологиясына

Balkhash, in connection with their ecology, are little studied. The liver plays an important role in metabolism and nutrient absorption. In addition, liver cells break down toxic substances and secrete bile. Morphological study of the adaptive responses of the fish liver to environmental influences is an urgent task. In this regard, the aim of the work is to study the histological and morphometric features of the liver of carp and zander living in Lake Balkhash. In this article, a comparative analysis was made of the frequency of occurrence of tissue changes in the liver of carp and zander living in the areas of Lake Balkhash, such as Ulken and Torangylyk. To achieve the goal of the work, a histological, morphometric and statistical study of the liver of the studied fish specimens was carried out. Fatty degeneration, polymorphism of nuclei, proliferation of Kupffer cells (hepatic macrophages), rupture of vessels of the microvasculature were found in the liver of carp and zander. Changes in the structure of the liver were noted in 55,53% of carp and 59,56% of zander caught in the Ulken zone, and in 65,32% of carp and 68,4% of zander caught in the Torangylyk zone. The number of fish with no changes in the structure of the liver was 9,79% among carp and 8,84% in zander. Morphological changes revealed in the fish liver parenchyma determine the impact of various adverse factors on the ecosystem of Lake Balkhash.

Key words: carp, zander, liver, parenchyma, fatty degeneration, polymorphism.

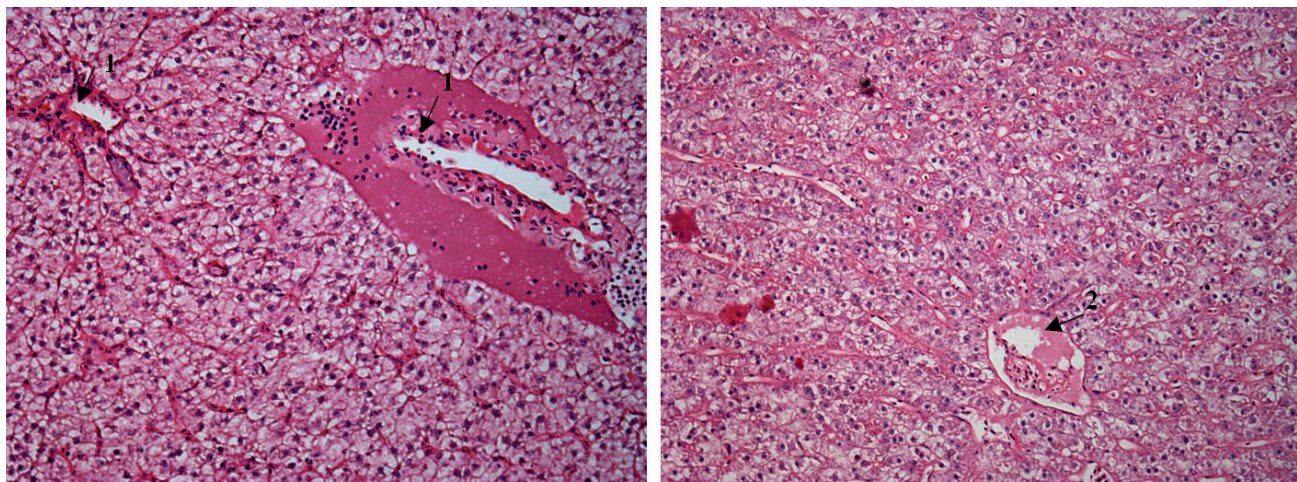
реакциясының ең маңызды гистофизиологиялық индикаторы ретінде бауыр болып табылады [9, 10]. Бауыр көптеген зат алмасу қызметін, соның ішінде детоксикациялық қызметті жүзеге асырады [11]. Осыған орай, зерттеу жұмысының мақсаты Балқаш көлінде мекендейтін сазан және көксерке балықтарының бауырындағы патоморфологиялық өзгерістердің кездесу жиілігін талдау болып табылады. Берілген зерттеу жұмысы табиғи экожүйеде жүргізілді, сондықтан алынған деректерді салыстыру үшін әдебиет көздері пайдаланылды.

Материалдар мен әдістер. Зерттеу материалы ретінде сазан (*Suigrinus carpio*) және көксерке (*Sander lucioperca*) балықтары Балқаш көлінің батыс жағалауының екі аймақтарынан алынды: Алматы облысы, Жамбыл ауданы, Үлкен ауылы (45°12'18"N 73°58'53"E) және Қарағанды облысы, Ақтоғай ауданы, Тораңғылық ауылы (46°46'21"N 74°49'52"E). Әрбір аймақтан сазан және көксерке балықтарынан 10 дарақтан алынды. Нәтижесінде жалпы саны 40 балық зерттелді: 20 балық Үлкен зонасында, 20 балық Тораңғылық зонасында. Берілген жұмыста гистологиялық зерттеу әдісі қолданылды. Балық дарақтарын аулағаннан кейін құрсақ қуысы ашылып, бауыр мүшесі бірден алынды. Биоиндикациялық зерттеуге арналған материалдар далалық жағдайда өңделіп бекітілді. Гистологиялық зерттеу мақсатында,

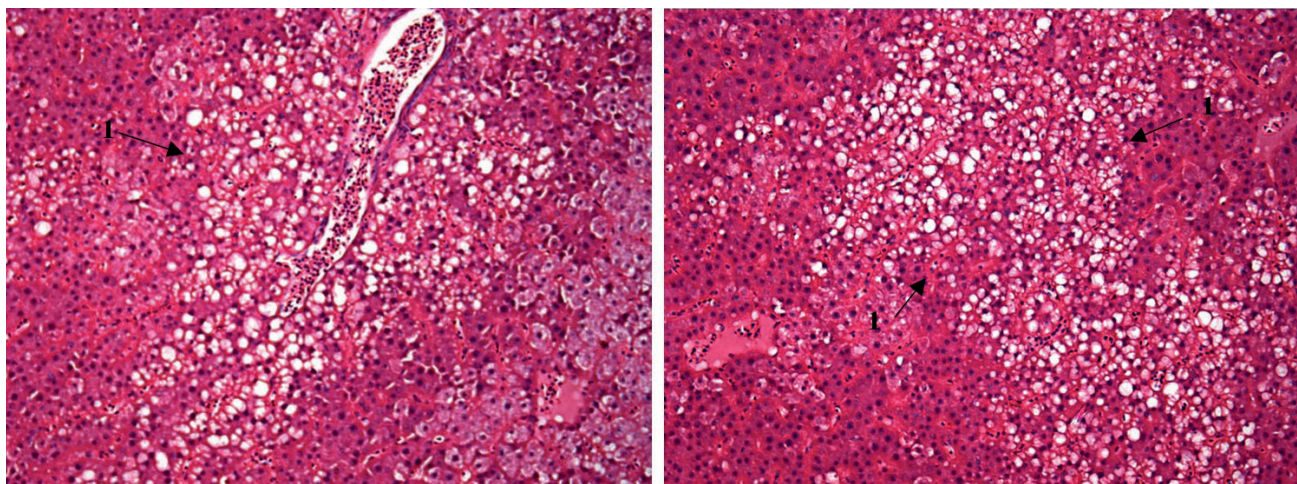
бауырдың бастапқы ұлпалық құрылысын сақтап қалу үшін материалдар 10% нейтралды формалин ерітіндісінде бекітілді [12, 13]. Материалдарды сусыздандыру және тығыздау стандартты әдістеме бойынша жүргізілді [14]. Қалыңдығы 4-5 мкм болатын ұлпа кесінділері Leica RM 2125 RTS ротациялы микротом арқылы алынды. Зерттелетін мүшеден кем дегенде 15 шыны препараттары дайындалды. Кесінділер гематоксислин және эозин бояғыштарымен боялды [15]. Гистологиялық препараттарды анализдеу Micros MC-20 жарық микроскопы арқылы жасалды. Препараттарды суретке түсіру “Leica DMLB2” цифрлық камерасы арқылы жүзеге асырылды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау. Зерттеу жұмысында сазан және көксерке бауырының паренхималық құрылымы сақталғаны көрінді, дегенмен мүшенің көптеген өзгерістерге ұшырағандығы тіркелді. Бауыр препараттарында бауыр синусоидтарының

кеңеюі, микроциркуляторлық арна тамырларының жарылуы, перипортальды аймақтың ірі тамырларында қанның тоқырауы, қанның формалы элементтер мен плазмаға ажырауы, ісіну процестері анықталды; перисинусоидтық кеңістікте мононуклеарлы лейкоциттердің инфильтрациясы байқалды (сурет 1). Зерттелген балықтардың бауырында майлы дистрофия ошақтары жиі кездесті. Бұл балықтардың бауыр жасушаларында цероидтың көп мөлшерде жинақталуы салдарынан туындайды. Цероид май қышқылының өздігінен тотығуының өнімі болып табылады және цероидтың көп жинақталуы бауыр жасушаларын дистрофияға және некрозға ұшыратады. Бауырдың гистологиялық препараттарында бауыр паренхимасының айтарлықтай аумағының жасушаларын май тамшыларының шоғыры басқан (сурет 2). Нәтижесінде бауыр паренхимасында ірі ошақты майлы дистрофия, ядролар полиморфизмі, Купфер жасушаларының пролиферациясы



Сурет 1 - Сазан бауыры. Микроциркуляторлық арна тамырларының жарылуы (1), қанның формалы элементтері мен плазмаға ажырауы (2). Гематоксислин және эозинмен бояу. 20х. А – Үлкен зонасы; Б – Тораңғылық зонасы.



Сурет 2 - Көксерке бауыры. Бауыр паренхимасын басқан май тамшылары (1). Гематоксислин және эозинмен бояу. 20х. А – Үлкен зонасы; Б – Тораңғылық зонасы.

және микроциркуляторлық арна тамырларының жарылу морфологиялық өзгерістері жиі анықталды. Аталған морфологиялық өзгерістердің кездесу жиілігі 1 кестеде берілген. 1 кестеге сәйкес ең жиі кездескен өзгеріс майлы дистрофия болды: Үлкен зонасынан ауланған сазан бауырында $30,49 \pm 0,18\%$, көксерке бауырында $32,62 \pm 0,24\%$ және Тораңғылық зонасынан ауланған сазан дарақтарында $34,51 \pm 0,48\%$, көксерке дарақтарында $37,28 \pm 0,41\%$. Купфер жасушаларының пролиферациясы Үлкен зонасынан ауланған балықтарда – $9,33 \pm 1,76\%$ сазанда, $8,64 \pm 1,74\%$ көксеркеде; Тораңғылық зонасынан ауланған сазан дарақтарында $11,74 \pm 1,61\%$ және $9,87 \pm 0,86\%$ көксерке дарақтарында кездесті. Микроциркуляторлық арна тамырларының бұзылыстары Үлкен зонасының сазан және көксерке дарақтарында $10,46 \pm 1,65\%$ және $9,72 \pm 0,81\%$ болды, ал Тораңғылық зонасының балықтарында $12,36 \pm 1,47\%$ және $10,02 \pm 2,25\%$ болды. Бауыр жасушаларының ядролардың полиморфизмі сазан дарақтарында $5,25 \pm 0,72\%$ (Үлкен зонасы) және $6,71 \pm 0,02\%$ (Тораңғылық зонасы); көксерке дарақтарында $8,58 \pm 0,62\%$ (Үлкен зонасы) және $11,23 \pm 0,8\%$ (Тораңғылық зонасы) болды.

Бауыр құрылысы өзгеріске ұшырамаған балықтар саны сазан арасында $9,79\%$, көксерке арасында $8,84\%$ болды. Бауырды гистологиялық зерттеу майлы дистрофияны, ядролар полиморфизмін, Купфер жасушаларының пролиферациясын және микроциркулятор-

лық арна тамырлары бұзылыстарын көрсетті.

Алынған нәтижелер Балқаш көлінің экожүйесіне экологиялық факторлардың әсер ету қарқындылығын көрсетеді. Осылайша, Балқаш көлінде мекендейтін сазан және көксерке балықтарының бауырына жүргізілген гистологиялық зерттеу жұмысы қоршаған ортаның ластану деңгейінің жоғары екендігін көрсетті.

Қорытынды. Зерттеу жұмысы келесі қорытындыларды жасауға мүмкіндік берді:

1. Сазан және көксеркенің бауырында майлы дистрофия, ядролар полиморфизмі, Купфер жасушаларының пролиферациясы, микроциркуляторлық арна бұзылыстары, олардың жалпы кездесу жиілігі Үлкен зонасында ауланған сазан балықтарының $55,53\%$ -да, көксерке балықтарының $59,56\%$ -да, ал Тораңғылық зонасында ауланған сазанның $65,32\%$ -да, көксеркенің $68,4\%$ -да тіркелді.

2. Салыстырмалы талдау Тораңғылық зонасын мекендейтін балықтарда патоморфологиялық өзгерістердің кездесу жиілігі Үлкен зонасын мекендейтін балықтарға қарағанда жоғары екенін көрсетті.

3. Сазан және көксерке балықтарының бауырында анықталған ұлпалық зақымданулар негізінде Балқаш көлінде мекендейтін балықтардың қоршаған ортаның қолайсыз факторларына ұшырайтыны анықталды. Берілген ғылыми жұмыс Іле-Балқаш бассейніндегі су экожүйелерінің жағдайын биоиндикациялау мақсатында мониторингтік зерттеулер үшін пайдалануға болады.

Кесте 1 - Балқаш көлінде мекендейтін сазан және көксеркенің бауырының морфологиялық өзгерістерінің кездесу жиілігі

Морфологиялық өзгерістер түрлері	Сазан бауырында кездесу жиілігі, %		Көксерке бауырында кездесу жиілігі, %	
	Үлкен зонасы	Тораңғылық зонасы	Үлкен зонасы	Тораңғылық зонасы
1. Майлы дистрофия	$30,49 \pm 0,18$	$34,51 \pm 0,48$	$32,62 \pm 0,24$	$37,28 \pm 0,41$
2. Ядролар полиморфизмі	$5,25 \pm 0,72$	$6,71 \pm 0,02$	$8,58 \pm 0,62$	$11,23 \pm 0,8$
3. Купфер жасушаларының пролиферациясы	$9,33 \pm 1,76$	$11,74 \pm 1,61$	$8,64 \pm 1,74$	$9,87 \pm 0,86$
4. Микроциркуляторлық арна тамырларының бұзылыстары	$10,46 \pm 1,65$	$12,36 \pm 1,47$	$9,72 \pm 0,81$	$10,02 \pm 2,25$

Ескерту: * — $p < 0,001$

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Н.Н.Федорова, М.П.Грушко, Н.А.Каниева. Патоморфологические изменения жизненно важных органов волжских рыб// Вестник АГТУ. Сер.: Рыбное хозяйство. № 4. – 2019. – С. 104-109.
- 2 А.С. Мусина. Экология Казахстана// Караганда: ТОО «Medet Group». – 2019. – 144 с.
- 3 Шубникова Е.А. Функциональная морфология тканей// Москва: Медицина. – 2005. – С. 112-142.
- 4 А. К. Минеев. Морфофункциональные изменения у леща Abramis brama Саратовского водохранилища// Вопросы рыболовства. - 2015. - С. 332-350.
- 5 Т. А. Гилева, е. А. Зиновьев, н. В. Костицына. Содержание тяжелых металлов в органах и тканях рыб, обитающих в разнотипных водоемах пермского края// Аграрный вестник Урала № 8 (126). – 2014. – С.73-77.
- 6 Стеблевская М., С.В. Чусовитина, Н.В. Полякова, Е.А. Жадько. Изучение элементного состава тканей и органов некоторых видов промысловых рыб бухты Северная залива Петра великого (Японское море)// Рыбохозяйственная токсикология. – 2016. – С. 96-102.
- 7 Селюков А.Г. Морфофункциональные изменения рыб бассейна средней и Нижней Оби в условиях возрастающего антропогенного влияния // Вопросы ихтиологии. 2012. Т. 52. № 8. С. 547–565.
- 8 Н. В. Костицына, О. П. Кузьменко. Характеристика морфологических параметров респираторной поверхности жабр обыкновенного пескаря Gobio gobio (L.) из разнотипных водоемов Пермского края// Вестник Пермского университета. – 2014. – С. 68-72.
- 9 А.Б. Суюнова, М.В. Заболотных. Экологический мониторинг загрязнения ихтиофауны нефтепродуктами и тяжелыми металлами Казахстанского сектора Каспийского моря// Вестник КРАСГАУ. - 2016. - С. 83-90.
- 10 О. Б. Васильева, М. А. Назарова, Н. Н. Немова. Оценка перекисного окисления липидов в тканях рыб из озер системы реки кенти, Республика Карелия// Труды Карельского научного центра РАН. – 2020. – 87-93.
- 11 А.А. Лукин. Ю.Н. Лукина. Проблемы здоровья рыб во внутренних водоёмах России// Труды ВНИРО. - 2015. - С. 32-44.
- 12 Romeis B. Microscopic technique // Publishing house of foreign literature. - 1954. - 718 p.
- 13 Роскин Г.И., Левинсон Л.Б. Микроскопическая техника// Советская наука. – 1957. – с. 234
- 14 Martoja R., Martoja-Pierson U. Unittion aux techniques de l'histologie animal// Paris: Masson. – 1967. – 345 p.
- 15 Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов// РАМН. - М. : Медицина. - 1996. - 544 с.

REFERENCES

- 1 N. N. Fedorova, M. P. Grushko, N. A. Kanieva. Patomorfologicheskie izmeneniya zhiznennno vazhnyh organov volzhskih ryb// Vestnik AGTU. Ser.: Rybnoe hozjajstvo. № 4. – 2019. – S. 104-109.
- 2 A.S. Musina. Jekologija Kazahstana// Karaganda: TOO «Medet Group». – 2019. – 144 s.
- 3 Shubnikova E.A. Funkcional'naja morfologija tkanej// Moskva: Medicina. – 2005. – S. 112-142.
- 4 A. K. Mineev. Morfofunkcional'nye izmeneniya u leshha Abramis brama Saratovskogo vodohranilishha// Voprosy rybolovstva. - 2015. - S. 332-350.
- 5 T. A. Gileva, e. A. Zinov'ev, n. V. Kosticyna. Soderzhanie tjazhelyh metallov v organah i tkanjah ryb, obitajushhих v raznotipnyh vodoemah permskogo kraja// Agrarnyj vestnik Urala № 8 (126). – 2014. – S.73-77.
- 6 Steblevskaja M., S.V. Chusovitina, N.V. Poljakova, E.A. Zhad'ko. Izuchenie jelementnogo sostava tkanej i organov nekotoryh vidov promyslovyh ryb buhtы Severnaja zaliva Petra velikogo (Japonskoe more)// Rybohozjajstvennaja toksikologija. – 2016. – S. 96-102.
- 7 Seljukov A.G. Morfofunkcional'nye izmeneniya ryb bassejna srednej i Nizhnej Obi v uslovijah vozrastajushhego antropogennogo vlijaniya // Voprosy ihtologii. 2012. T. 52. № 8. S. 547–565.
- 8 N. V. Kosticyna, O. P. Kuz'menko. Harakteristika morfologicheskikh parametrov respiratornoj poverhnosti zhabr obyknovennogo peskarja Gobio gobio (L.) iz raznotipnyh vodoemov Permskogo kraja// Vestnik Permskogo universiteta. – 2014. – S. 68-72.
- 9 A.B. Sujunova, M.V. Zabolotnyh. Jekologicheskij monitoring zagrjazneniya ihtiofauny nefteproduktami i tjazhelymi metallami Kazahstanskogo sektora Kaspijskogo morja// Vestnik KRASGAU. - 2016. - S. 83-90.
- 10 O. B. Vasil'eva, M. A. Nazarova, N. N. Nemova. Ocenka perekisnogo okislenija lipidov v tkanjah ryb iz ozer sistemy reki kenti, Respublika Karelija// Trudy Karel'skogo nauchnogo centra RAN. – 2020. – 87-93.
- 11 A.A. LuKin. Ju.N. Lukina. Problemy zdorov'ja ryb vo vnutrennih vodojomah Rossii// Trudy VNIRO. - 2015. - S. 32-44.
- 12 Romeis B. Microscopic technique // Publishing house of foreign literature. - 1954. - 718 p.
- 13 Roskin G.I., Levinson L.B. Mikroskopicheskaja tehnika// Sovetskaja nauka. – 1957. – s. 234
- 14 Martoja R., Martoja-Pierson U. Unittion aux techniques de l'histologie animal// Paris: Masson. – 1967. – 345 p.
- 15 Sarkisov D.S., Perov Ju.L. Mikroskopicheskaja tehnika. Rukovodstvo dlja vrachej i laborantov// RAMN. - M. : Medicina. - 1996. - 544 s.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы ақпарат:

Олжабаева Жанна Бакыткалиевна (байланыс тұлғасы) – Биология және биотехнология факультетінің биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының 3 курс докторанты, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан; электронды поштасы: zhanna.olzhabayeva1@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4817-0362>

телефон: +7 775 121 41 64.

Абдуллаева Багила Айдаровна – б.ғ.к., биоалуантүрлілік және биоресурстар кафедрасының доцент м.а., әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-8960>

Жаркова Ирина Маратовна – б.ғ.к., ҚазҰУ биоәртүрлілік және биоресурстар кафедрасының ғылыми-инновациялық жұмыс және халықаралық байланыстар меңгерушісінің орынбасары, аға оқытушы, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8637-0090>

Тукпетова Адиля Жуманоровна – Жаратылыстану ғылымдары магистрі, Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы, Қазақстан; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-2393>

Спандиярова Нарзана Абеновна – Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының молекулярлық-генетикалық зерттеу орталығының жетекші маманы, Алматы, Қазақстан.

Получена: 19 октября / Принята: 22 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
 УДК 543.544.
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.28.84.016

В.С. ШНАУКШТА, М.У. ДҮЙСЕНОВА, У.М. БИСЕНОВА, А.М. ЕЛЬЖАСОВА
 РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и
 медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК, Республика Казахстан

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКСИТИНИБА В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Резюме: Разработана биоаналитическая методика количественного определения акситиниба (АХВ) в биологической матрице (плазма крови человека) методом осаждения белков органическим растворителем с последующим центрифугированием и хроматографическим анализом с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодноматричным детектором (DAD) Agilent 1260. Аналитический диапазон методики составил от 50 до 1000 нг/мл с коэффициентом корреляции 0,995. Разделение проводили на колонке Nucleosil C18 (250 × 4,6 мм; 5μ) при длине волны 320 нм. В качестве подвижной фазы использовали раствор Ацетонитрила – Аммония ацетат – Метанол (20:30:50) с рН 4,05. Путем валидации доказана пригодность разработанной биоаналитической методики для фармакокинетических исследований.

Ключевые слова: акситиниб, плазма крови, ВЭЖХ, валидация.

В. С. Шнаушта, М. У. Дүйсенова, У. М. Бисенова, А. М. Ержасова
 ШЖҚ "Әдерілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы" РМҚ ҚР ДСМ
 КМ және ФК, Қазақстан Республикасы

V.S. Shnaukshta, M.U. Duisenova, U.M. Bisenova, A.M. Yelzhasova
 «National Center for Expertise of Medicines and Medical Devices»
 of the Committee for Medical and Pharmaceutical Control
 of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

**АКСИТИНИБТІ САНДЫҚ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕМЕСІН ӨЗІРЛЕУ ЖӘНЕ ВАЛИДАЦИЯЛАУ
 HPLC ӘДІСІМЕН ҚАН ПЛАЗМАСЫНДА**

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A BIOANALYTICAL
 TECHNIQUE FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION
 OF AXITINIB IN HUMAN PLASMA BY HPLC**

Түйін: биологиялық матрицада (адам қанының плазмасы) акситинибті (АХВ) органикалық еріткішпен ақуызды тұндыру әдісімен сандық анықтаудың биоаналитикалық әдісі жасалды, содан кейін Центрифугалау және Agilent 1260 диодноматриалық детекторы (DAD) бар жоғары тиімді сұйық хроматография арқылы хроматографиялық талдау жасалды. Әдістеменің аналитикалық диапазоны 0,995 корреляция коэффициентімен 50-ден 1000 нг/мл-ге дейін болды. Бөлу Nucleosil C18 (250 × 4,6 мм; 5μ) бағанында 320 НМ толқын ұзындығында жүргізілді. Жылжымалы фаза ретінде рН 4,05 болатын ацетонитрил – аммоний ацетат – Метанол (20:30:50) ерітіндісі қолданылды. Валидация арқылы фармакокинетикалық зерттеулер үшін әзірленген биоаналитикалық Әдістеменің жарамдылығы дәлелденді.

Түйінді сөздер: акситиниб, қан плазмасы, HPLC, валидация.

Resume. A bioanalytical technique based on the quantitative determination of axitinib (AXB) in a biological matrix (human blood plasma) by protein precipitation in an organic solvent followed by centrifugation and chromatographic analysis using Agilent 1260 high-performance liquid chromatography with a diode array detector (DAD) was developed. The analytical range of the technique was 50 to 1000 ng/ml in plasma, and the correlation was found to be 0.995. The separations were carried out on a Nucleosil C18 column (250 × 4.6 mm; 5μ) with UV detection at 320 nm. A solution of acetonitrile-ammonium acetate-methanol (20:30:50) with a pH of 4.05 was used as the mobile phase. The validation proved the suitability of the developed bioanalytical methodology for pharmacokinetic studies.

Developed technique for quantitative determination of AXB in human plasma HPLC with diode matrix detection is simple in performance meets the requirements of validation characteristics and allows reliable determination of axitinib in blood plasma in concentrations from 50.0 ng/ml to 1000.0 ng/ml. The lower limit for quantification of AXB was 50 ng/ml. Correctness and precision of the results of the analysis were observed in the whole range of tested concen-

ВВЕДЕНИЕ

Акситиниб – это противоопухолевое средство, селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. Было показано, что акситиниб обеспечивает мощное ингибирование VEGF-опосредованной пролиферации и выживаемости клеток эндотелия. Также показано, что Акситиниб ингибирует фосфорилирование VEGFR-2 в сосудах ксенотрансплантатов злокачественных новообразований, экспрессирующих рецепторы-мишени *in vivo* и обеспечивает замедление опухолевого роста, регресс и ингибирование метастазирования многих экспериментальных моделей злокачественных новообразований. Структурная формула Акситиниба приведена на рисунке 1.

Методами определения акситиниба в плазме крови являются ВЭЖХ с УФ- детектированием [9-11] и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием [12-13]. Метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием обладает высокой чувствительностью, однако является дорогостоящим. Основными преимуществами метода ВЭЖХ-УФ являются более низкая стоимость в сравнении с ВЭЖХ-МС, простота и доступность, что позволяет применять его в фармакокинетических исследованиях. В связи с этим, целью данной работы являлась разработка биоаналитической методики, предназначенной для количественного определения акситиниба в плазме крови с ее последующей валидацией для выполнении исследований биоэквивалентности. Валидация методики количественного определения акситиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводилась в лаборатории фармако-

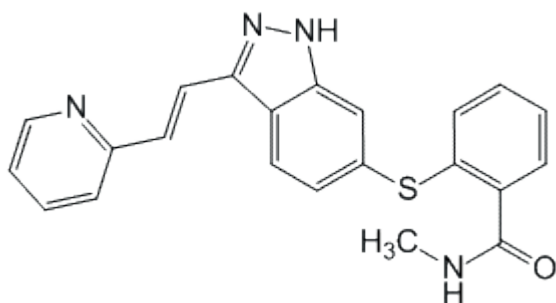


Рисунок 1 - Структурная формула акситиниба

trations (50-750 ng/ml) taking into account the criterion of acceptability. Stability of the analyte was proved for all storage conditions. The studies prove that the developed method of quantitative determination of AXB content in blood plasma is reproducible and allows obtaining reliable results.

Keywords: Axitinib, blood plasma, HPLC, validation.

логических испытаний ТФ Алматы РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК. Процедура валидации выполнена на образцах, полученных методом осаждения белков плазмы крови, содержащей акситиниб (SNS Pharm, Индия)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали следующие реактивы: метанол для ВЭЖХ (Honeywell, Германия), ацетонитрил для ВЭЖХ (Honeywell, Германия), аммония ацетат (х.ч.), кислоту уксусную (Индия). Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Nucleosil размером 250 x 4.6 mm, заполненной обращенно-фазовым сорбентом C18 с размером частиц 5µm при температуре 250С. Количественное определение акситиниба в плазме крови проводили с использованием системы ВЭЖХ Agilent 1260, США с диодноматричным детектором G7115A. Сбор и обработку данных выполняли при помощи программного обеспечения ChemStation Edition, Agilent Technologies, США.

В процессе подготовки проб использовали вихревую мешалку Heidolph Multi Reax, Германия, центрифугу с охлаждением Eppendorf 5415R (Германия). Взятие навесок осуществляли на аналитических весах Sartorius, Германия. Дозирование реактивов и биоматериала по объему осуществляли с помощью дозаторов Eppendorf и Sartorius (Германия) 20-200 мкл и 100 - 1000 мкл.

Для построения калибровочных кривых и проведения валидационных испытаний были приготовлены образцы с заданным содержанием акситиниба в плазме крови, полученной из Центра переливания крови г.Алматы. Калибровочные стандарты и образцы QC готовили независимо с использованием индивидуально приготовленных концентрированных и рабочих растворов образцов исследуемого аналита. Исходный водный раствор акситиниба с концентрацией 10 мг/мл готовили растворением соответствующей навески. Рабочие растворы акситиниба готовили разбавлением промежуточных растворов в диапазоне концентраций 50-1000 нг/мл.

Исследуемые образцы плазмы крови перед анализом размораживали до температуры окружающей среды (21 ± 3 °С). После разморозки исследуемые образцы в количестве 400 мкл переносили с помощью автоматического дозатора в микропробирки вместимостью 2,0 мл. Для осаждения белков в каждую микропробирку с исследуемым образцом добавляли 1000,0 мкл ацетонитрила для хроматографии и перемешивали на вих-

ревой мешалке Heidolph Multi Reax в течение двух минут. Микропробирки с исследуемыми образцами центрифугировали в течение 10 минут при 13200 об/мин и надосадочную жидкость в количестве 500 мкл переносили в сухие виалы для хроматографического анализа. Состав аналитического цикла и условия режима элюирования представлены ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Валидацию методики количественного определения акситиниба в плазме крови методом ВЭЖХ проводили в соответствии с требованиями руководств FDA, EMA, GLP OECD и ЕАЭС [1-8] по следующим характеристикам: селективность, линейность, правильность и прецизионность, нижний предел количественного определения (НПКО), перенос проб, стабильность аналита в биологической матрице на протяжении всего периода хранения и в условиях обработки. Применение колонки Nucleosil C18, 5µm размером 250 x 4.6mm, заполненной обращенно-фазовым сорбентом C18 с размером частиц 5µm, позволило получить удовлетворительную форму пиков для акситиниба. Хроматографическая система считалась пригодной при выполнении следующих критериев: относительное стандартное отклонение площади определяемых пиков, рассчитанное по шести последовательным хроматограммам раствора одной концентрации – не более 7 %; фактор асимметрии пиков акситиниба – не более 2,2; эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику АХВ – не менее 1000 теоретических тарелок; соотношение сигнал/шум для раствора на уровне нижнего предела количественного

определения (НПКО) не менее 10:1. Хроматограммы АХВ с концентрацией в плазме на уровне НПКО (50 нг/мл в плазме) представлены на рис. 2.

При оценке селективности с целью определения степени влияния эндогенных компонентов крови на хроматографирование, были проанализированы образцы плазмы крови от шести различных доноров без содержания акситиниба. На полученных хроматограммах отсутствовали пики, совпадающие со временем удерживания пиков акситиниба (рисунок 1).

Для оценки линейности была построена калибровочная кривая, для которой использовали рабочие стандартные растворы всего диапазона концентраций в двух повторностях (рисунок 2)

Определяемый в плазме крови акситиниб позволил получить линейную калибровочную кривую в диапазоне концентраций от 50 нг/мл до 1000 нг/мл с коэффициентом корреляции R² равным 0,99542, что удовлетворяет критерию приемлемости (не менее 0,97). Относительное стандартное отклонение (RSD, %) для каждой из концентраций соответствовал критериям приемлемости – не более 20% для раствора нижнего предела количественного определения и не более 15% для остальных концентраций (таблица 3).

Оценку правильности и прецизионности методики проводили в трех циклах (три серии хроматографического определения) в различные дни. Каждый цикл состоял из пяти образцов каждой из пяти концентраций АХВ в модельных образцах: НПКО (LLOQ), тройная величина НПКО (LQC), образец контроля качества со средним содержанием исследуемого аналита (MQC) и образец

Таблица 1 - Состав аналитического цикла (АЦ) методики количественного определения АХВ в биологических образцах плазмы крови человека

№	АЦ
1	Мобильная фаза
2	Бланк плазма ВМ (Холостой образец биологической матрицы (плазмы крови человека) без содержания исследуемого аналита)
3	Калибровочные образцы, начиная с образца с наименьшей концентрацией и дальше в возрастающем порядке
4	Бланк-плазма – ВМ
5	Образцы контроля качества (образцы QC) с содержанием исследуемого аналита на трех концентрационных уровнях (низком, среднем и высоком)

Таблица 2 - Условия режима элюирования

Параметры ВЭЖХ	Описание
Длина волны	320 нм
Аналитическая колонка	Колонка Nucleosil C18, 5µm 250 x 4.6mm; температура 25±0,5°C
Состав подвижной фазы	Ацетонитрил - 20mM аммоний ацетат- метанол (20:30:50), pH 4,0
Скорость потока	1мл/мин, время анализа 15 мин время после анализа 3,0 мин
Объем пробы	100,0 мкл
Обмыва иглы	Растворы для обмыва иглы S1 (CH ₃ CN – H ₂ O (20:80))
Обмыва плунжеров	Растворы для обмыва плунжеров P1 (CH ₃ CN – H ₂ O (20:80)).
Температура в автосамплере	(8 ± 2) °C

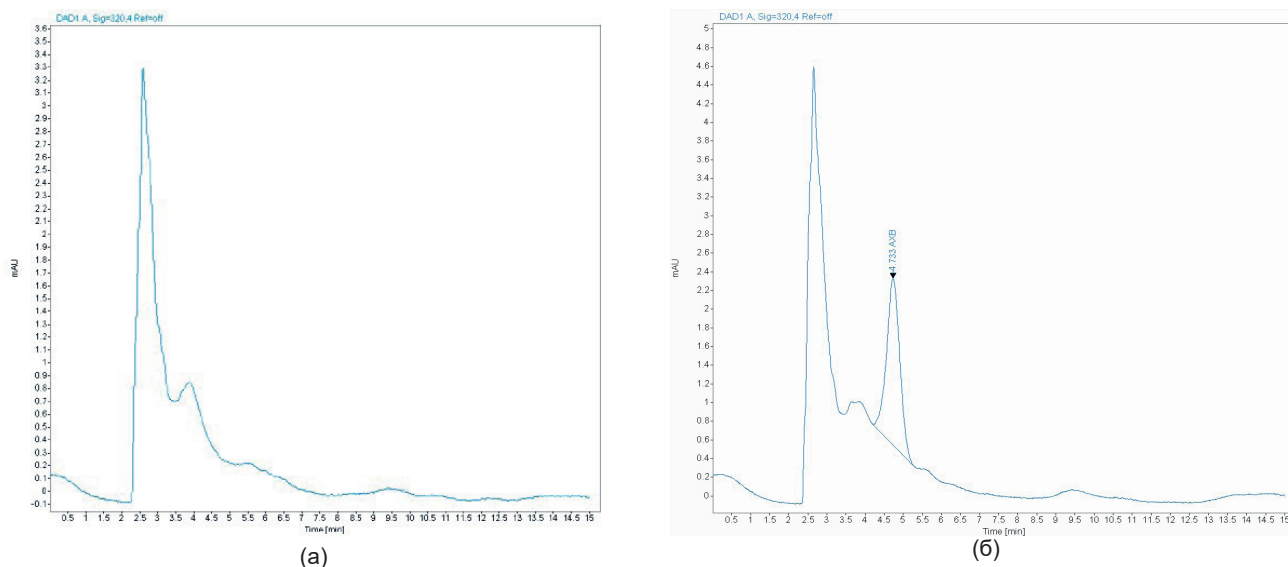


Рисунок 2 - Хроматограммы холостого образца плазмы крови (а) и образца плазмы крови, содержащего Ацетиниб в концентрации 750 нг/мл (б)

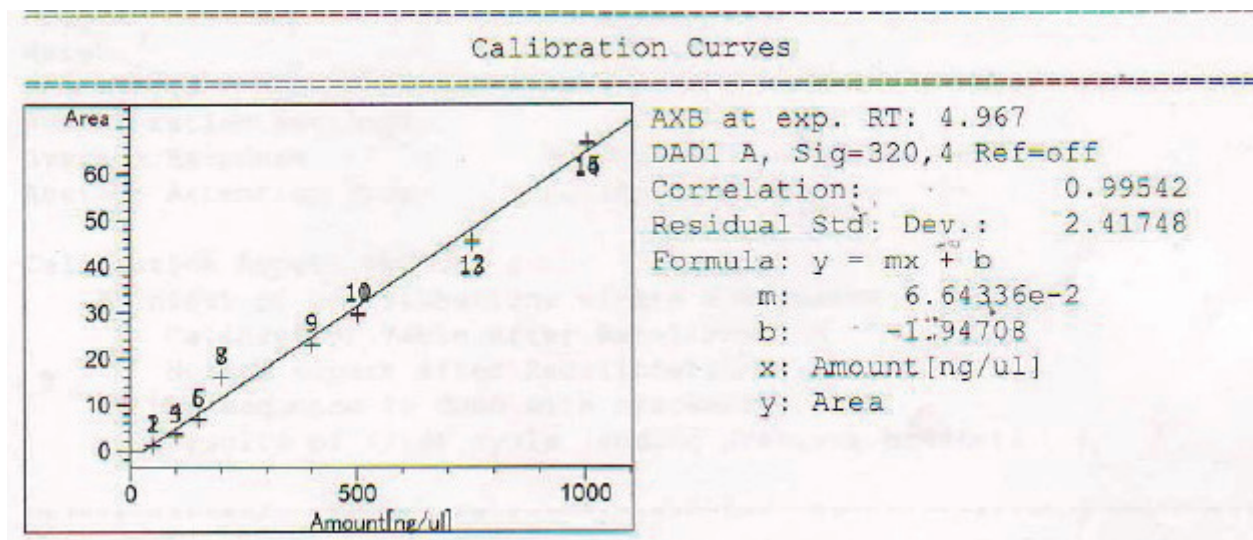


Рисунок 3 – Линейность методики количественного определения ацетиниба в диапазоне концентраций от 50 нг/мл до 1000 нг/мл

Таблица 3 - Результаты анализа по параметру «Калибровочная кривая» для АХВ в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл

С, нг/мл	С _{найд.} нг/мл	С _{сред.} нг/мл \bar{X}	δ %	Критерий приемлемости $ \delta $, %
50,0	46,80	48,20	-4,07	$ \delta \leq 20\%$ Удовлетворяет
	49,50			
150,0	131,48	131,06	-13,04	$ \delta \leq 15\%$ Удовлетворяет
	130,64			
400,0	376,25	429,53	6,87	$ \delta \leq 15\%$ Удовлетворяет
	482,8			
500,0	477,07	474,21	-5,59	$ \delta \leq 15\%$ Удовлетворяет
	471,34			
750,0	716,52	711,72	-5,56	$ \delta \leq 15\%$ Удовлетворяет
	706,91			
1000,0	1027,54	1032,44	2,75	$ \delta \leq 15\%$ Удовлетворяет
	1037,34			

контроля качества с высоким содержанием исследуемого аналита (не менее 75% ВПКО (НҚС)), рассчитывая при этом количественное содержание по градуировочному графику. Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (SD, %) , относительной погрешности (δ , %) и коэффициента вариации (CV, %), приведенные в таблице 4.

Полученные результаты по оценке правильности и прецизионности методики количественного определения акситиниба в плазме крови показали, что разработанная методика удовлетворяет вышеуказанным критериям приемлемости.

Изучение стабильности проводили для того, чтобы гарантировать, что каждый этап исследования, от приго-

товления образца до анализа, так же, как и использованные условия хранения, не оказывают существенного влияния на концентрацию исследуемого аналита. Оценку стабильности проводили на образцах плазмы крови, содержащих акситиниба в двух концентрациях 150 нг/мл и 750 нг/мл. Образцы в растворенном виде помещали в различные условия хранения: в течение 5 ч при комнатной температуре; после трёх циклов замораживания/оттаивания (замораживание при температуре не выше -70 °С, оттаивание при комнатной температуре); после пробоподготовки в течение 48 ч при температуре (8,0±5)°С; свежеприготовленные образцы из той же серии анализировали сразу после приготовления (таблица 5).

Таблица 4 - Правильность и прецизионность методики определения акситиниба в плазме

Уровень концентрации раствора	Цикл 1			Цикл 2		Цикл 3	
	C нг/мл	C _{найд} нг/мл	CV _s , %	C _{найд} нг/мл	CV _s , %	C _{найд} нг/мл	CV _s , %
LLOQ	50	49,1	4,8	45,58	4,43	47,58	5,82
		48,7		45,82		52,12	
		52,2		41,9		49,66	
		53,4		45,91		51,56	
		54,1		47,26		45,21	
LQC	150	139,27	3,43	126,39	3,42	125,96	4,45
		133,74		136,08		138,07	
		130,35		134,16		124,5	
		140,72		130,13		128,29	
		131,58		137,46		124,4	
MQC	500	529,24	9,95	401,68	1,33	401,03	1,51
		646,74		400,25		403,79	
		519,87		415,03		405,33	
		528,26		413,83		399,74	
		522,26		415,41		413,77	
HQC	750	976,8	9,62	788,59	0,92	785,43	1,66
		773,74		782,3		785,7	
		786,12		788,77		802,17	
		885,98		777,26		796,8	
		867,37		796,27		817,4	

Таблица 5 - Стабильность свежеприготовленных модельных образцов АХВ

Уровень концентрации раствора	LQC	HQC
C (нг/мл)	150,0	750,0
C _{найд} (нг/мл)	140,24	821,58
	146,78	806,97
	134,68	797,76
	141,82	806,31
	137,40	797,17
\bar{X}	140,18	805,96
δ , %	-6,54	7,46
Критерий приемлемости $ \delta $, %	< 15	< 15
Вывод	Удовлетворяет	Удовлетворяет

Таблица 6 - Результаты оценки кратковременной стабильности АХВ (5 ч при комнатной температуре)

Уровень концентрации раствора	LQC	HQC
C (нг/мл)	150,0	750,0
C _{найд} (нг/мл)	130,85	791,72
	141,47	786,76
	138,14	788,00
	139,03	783,90
	139,26	866,23
\bar{X}	137,75	803,32
δ , %	-8,17	7,11
Критерий приемлемости $ \delta $, %	< 15	< 15
Вывод	Удовлетворяет	Удовлетворяет

Таблица 7 - Результаты оценки стабильности АХВ после трёх циклов замораживания/оттаивания (замораживание при температуре -70 °С, оттаивание при комнатной температуре)

Уровень концентрации раствора	LQC	HQC
C (нг/мл)	150,0	750,0
C _{найд} (нг/мл)	145,06	796,59
	129,90	777,06
	143,21	791,40
	150,36	784,81
	140,64	784,05
\bar{X}	141,83	786,78
δ , %	-5,44	4,90
Критерий приемлемости $ \delta $, %	< 15	< 15
Вывод	Удовлетворяет	Удовлетворяет

Таблица 8 - Результаты оценки стабильности АХВ после пробоподготовки в течение 48,0 ч при температуре (8,0±5)°С

Уровень концентрации раствора	LQC	HQC
C (нг/мл)	150,0	750,0
C _{найд} (нг/мл)	137,40	791,76
	146,26	802,92
	143,94	807,73
	148,09	1247,23
	131,73	798,16
\bar{X}	141,48	889,56
δ , %	-5,68	14,61
Критерий приемлемости $ \delta $, %	< 15	< 15
Вывод	Удовлетворяет	Удовлетворяет

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика количественного определения АХВ в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием простата в исполнении, соответствует требованиям валидационных характеристик и позволяет достоверно определять акситиниб в плазме крови в концентрациях от 50,0 нг/мл до 1000,0 нг/мл. Нижний предел количественного опре-

деления АХВ составил 50 нг/мл. Правильность и прецизионность результатов анализа с учётом критериев приемлемости соблюдались во всем интервале исследуемых концентраций (50–750 нг/мл). Стабильность анализа доказана по всем условиям хранения. Проведенные исследования доказывают, что разработанная методика количественного определения содержания АХВ в плазме крови воспроизводима и позволяет получить достоверные результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 «OECD Principles on Good Laboratory Practice» OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring – OECD, ENV/MC/CHEM(98)17
- 2 «Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», № 81 от 3 ноября 2016 г.
- 3 «Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», № 85 от 3 ноября 2016 г.
- 4 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» МЗ РК.
- 5 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**. Guideline on the Investigation of Bioequivalence (20 January 2010)
- 6 Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS 1 937, 2006, Annex 9)
- 7 Guideline on bioanalytical method validation. – EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2** – EMA , 2015
- 8 FDA Guidance for Industry “Bioanalytical Method validation” (May 2018) / FDA Руководство для промышленности «Валидация Биоаналитических методов» (Май 2018)
- 9 M. Sunil1, A. Ramanjaneyulu, A. Harshavardhan, P. Suvarna Raj, N. Manikya Bai, T. Aswani. Determination, Development and Validation of Method for Simultaneous AXITINIB Pharmaceutical Dosage form by a Reverse Phase HPLC\ Mat Journals. Research & Review: Drugs and Drugs Development, Volume 1 Issue 2 Page 28-42 © MAT Journals 2019.
- 10 Sagar SP, Bera VVRK, Panda N. Development and validation of a superior high performance liquid chromatographic method for quantification of Axitinib in solid oral dosage form. Am J Modern Chromatogr. 2016;3(1):33-43.
- 11 Sarada NC, Reddy BJC. Development and validation of stability indicating RP-HPLC method for the determination of Axitinib in bulk and its pharmaceutical formulations. Der Pharmacia Lettre. 2016;8(11):97-106.
- 12 Sparidans RW, Iusuf D, Schinkel, AH, Schellens JHM, Beijnen JH. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric assay for the light sensitive tyrosine kinase inhibitor Axitinib in human plasma. J Chromatogr B. 2009;877(32):4090-4096.
- 13 Yuanheng M., Jian Li, Qinghong Su, Wenjun Chen, Wei Lu, Tianyan Zhou A liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of axitinib in nude mouse plasma: development, validation and application to a pharmacokinetic study. / J. Chin. Pharm. Sci. 2016, 25 (5), 342–350
- 14 Jaime Albiol-Chiva, Josep Esteve-Romero, Juan Peris-Vicente. Development of a method to determine axitinib, lapatinib and afatinib in plasma by micellar liquid chromatography and validation by the European Medicines Agency guidelines/ Journal of Chromatography B Volumes 1074–1075, 1 February 2018, Pages 61-69.
- 15 Yazdi K. Pithavala., Ying Chen., Melvin Toh., Paulina Selaru., Robert R. LaBadie., May Garrett., Brian Hee., Janessa Mount., Grace Ni., Karen J. Klamerus., Michael A. Tortorici Evaluation of the effect of food on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers / Cancer Chemother Pharmacol (2012) 70:103–112

REFERENCES

- 1 «OECD Principles on Good Laboratory Practice» OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring – OECD, ENV/MC/CHEM(98)17
- 2 «Pravila nadležashchej laboratornoj praktiki Evrazijskogo ekonomičeskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennyh sredstv», № 81ot 3 noyabrya 2016 g.
- 3 «Pravila provedeniya issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo ekonomičeskogo soyuza», № 85 ot 3 noyabrya 2016 g.
- 4 Prikaz i.o. Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 4 fevralya 2021 goda № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» МЗ РК.
- 5 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr**. Guideline on the Investigation of Bioequivalence (20 January 2010)
- 6 Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies (WHO TRS 1 937, 2006, Annex 9)
- 7 Guideline on bioanalytical method validation. – EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2** – EMA , 2015
- 8 FDA Guidance for Industry “Bioanalytical Method validation” (May 2018) / FDA Rukovodstvo dlya promyshlennosti «Validaciya Bioanaliticheskikh me-todov» (Maj 2018)
- 9 M. Sunil1, A. Ramanjaneyulu, A. Harshavardhan, P. Suvarna Raj, N. Manikya Bai, T. Aswani. Determination, Development and Validation of Method for Simultaneous AXITINIB Pharmaceutical Dosage form by a Reverse Phase HPLC\ Mat Journals. Research & Review: Drugs and Drugs Development, Volume 1 Issue 2 Page 28-42 © MAT Journals 2019.
- 10 Sagar SP, Bera VVRK, Panda N. Development and validation of a superior high performance liquid chromatographic method for quantification of Axitinib in solid oral dosage form. Am J Modern Chromatogr. 2016;3(1):33-43.
- 11 Sarada NC, Reddy BJC. Development and validation of stability indicating RP-HPLC method for the determination of Axitinib in bulk and its pharmaceutical formulations. Der Pharmacia Lettre. 2016;8(11):97-106.
- 12 Sparidans RW, Iusuf D, Schinkel, AH, Schellens JHM, Beijnen JH. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric assay for the light sensitive tyrosine kinase inhibitor Axitinib in human plasma. J Chromatogr B. 2009;877(32):4090-4096.
- 13 Yuanheng M., Jian Li, Qinghong Su, Wenjun Chen, Wei Lu, Tianyan Zhou A liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of axitinib in nude mouse plasma: development, validation and application to a pharmacokinetic study. / J. Chin. Pharm. Sci. 2016, 25 (5), 342–350
- 14 Jaime Albiol-Chiva, Josep Esteve-Romero, Juan Peris-Vicente. Development of a method to determine axitinib, lapatinib and afatinib in plasma by micellar liquid chromatography and validation by the European Medicines Agency guidelines/ Journal of Chromatography B Volumes 1074–1075, 1 February 2018, Pages 61-69.
- 15 Yazdi K. Pithavala., Ying Chen., Melvin Toh., Paulina Selaru., Robert R. LaBadie., May Garrett., Brian Hee., Janessa Mount., Grace Ni., Karen J. Klamerus., Michael A. Tortorici Evaluation of the effect of food on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers / Cancer Chemother Pharmacol (2012) 70:103–112

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Шнаушта Валентина Станиславовна, к.б.н., заведующая лаборатории фармакологических испытаний, тел.: +77077508781, e-mail: v.shnaukshata@dari.kz

Дуйсенова Маржан Усеновна, специалист 1 категории лаборатории фармакологических испытаний, тел.: +77025156285, e-mail: m.duisenova@dari.kz

Бисенова Ылжан Мухтаровна, специалист 2 категории лаборатории фармакологических испытаний, тел.: +77029969966, e-mail: u.bisenova@dari.kz

Ельжасова Ания Маратовна, специалист 2 категории лаборатории фармакологических испытаний, тел.: +77025005434, e-mail: a.elzhasova@dari.kz

Получена: 17 октября / Принята: 22 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
 УДК 616.24-002:616-036.21:616-093/-098
 DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.40.55.017

ҮСЕНҒАЗЫ Н.Т.¹, МУСИНА А.З.¹, КУРМАНГАЗИН М.С.¹, АБЛАКИМОВА Н.Е.¹, АСРАХАНОВ Ә.Р.¹, АНЕШОВА Э.Е.²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г.Актобе, Казахстан

²ТОО Микролабсервис, г.Актобе, Казахстан

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ COVID 19 (ВИРУС ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ И ВИРУС НЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ) ПНЕВМОНИЯХ В ГОРОДЕ АКТОБЕ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ

Резюме: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является опасным заболеванием, течение которого может протекать в легких и тяжелых формах и даже привести к летальным исходам. Антибиотикотерапия имеет большое значение в лечении вирусно-бактериальной пневмонии. Согласно некоторым исследованиям при лечении пациентов с бактериальной пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, основными проблемами фармакотерапии являются: нерациональная антибактериальная терапия (АБТ), длительная эмпирическая АБТ и отсутствие проведения анализов бактериологического исследования материала (мокроты, крови) к антибиотикам для коррекции лечения.

Цель нашей работы – сравнить микробный пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам инфекционных агентов, выделенных из мокроты пациентов с коронавирусной инфекцией с идентифицированным и не идентифицированным вирусом. Нами было проанализировано 266 стационарные карты взрослых пациентов с COVID-19, получавших лечение в провизорных стационарах АОКИБ (Актюбинская Областная Клиническая Инфекционная Больница) в 2021 году, по 133 в каждой группе.

По результатам бактериологического исследования мокроты пациентов выявлено в общей сложности 20 возбудителей. Наибольшее количество выделенных микроорганизмов при Covid-19 (Вирус не идентифицирован): *Staphylococcus aureus* - 20,3% (ДИ 13,5-27,1), при Covid-19 (Вирус идентифицирован) *Staphylococcus epidermidis* - 21,05% (ДИ 14,1-28), далее по частоте посева – *Candida albicans*, которая выделялась у пациентов с идентифицированным вирусом – в 13,53% (ДИ 7,72-19,35) случаев, у пациентов с не идентифицированным вирусом – у 16,54% (ДИ 10,2-23). Грамотрицательные микроорганизмы в большинстве случаев были представлены штаммами *Klebsiella pneumoniae*: у пациентов с не идентифицированным вирусом – 15,79% (ДИ 9,6-22), с идентифицированным вирусом – 6,54% (ДИ 10,2-23). При сравнении групп пациентов с бактериальной пневмонией статистически значимая разница выявлена по частоте *Staphylococcus aureus* ($p=0,026$), который чаще выделялся в группе с не идентифицированным вирусом. В остальном микробный пейзаж не отличался между группами. У пациентов с идентифицированным вирусом отмечена резистентность *Staph.aureus* к левофлоксацину в 80 % случаев, резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к цефтриаксону – 67% и к ципрофлоксацину – 67%.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, вирусно-бактериальная пневмония, коронавирусная инфекция

Н.Т. Усенғазы¹, А.З. Мусина¹, М.С Курмангазин¹,
 Н.Е. Аблакимова¹, Ә.Р. Астраханов¹, Э.Е. Анешова²

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ, Қазақстан

²ЖШС Микролабсервис, Ақтөбе қ, Қазақстан

N.T.Usengazy¹, A.Z. Mussina¹, M.S Kurmangazin¹,
 N.E. Ablakymova¹, A.R Astrakhanov¹, E.E.Aneshova²

¹Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

²LLP Microlabservice, Aktobe, Kazakhstan

АҚТӨБЕ ҚАЛАСЫНДАҒЫ COVID-19 – АНЫҚТАЛҒАН ЖӘНЕ COVID-19 - АНЫҚТАЛМАҒАН ПНЕВМОНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ ЗЕРТТЕУ

"COMPARATIVE STUDY OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PATIENTS WITH COVID 19 DIFFERENTIATED AND UNDIFFERENTIATED PNEUMONIA IN AKTOBE"

Түйін: SARS-CoV-2 вирусынан туындаған жаңа COVID-19 коронавирустық инфекциясы қауіпті ауру болып табылады, оның ағымы жеңіл және ауыр болуы мүмкін, тіпті өлімге әкелуі мүмкін. Антибиотикалық терапия вирустық-бактериялық пневмонияны емдеуде үлкен маңызға ие. COVID-19 инфекциясымен байланысты бактериялық пневмониямен ауыратын науқастарды емдеудегі кейбір зерттеулерге сәйкес, фармакотерапияның негізгі мәселелері мыналар болып табылады: рационалды емес бактерияға қарсы терапия (АБТ), ұзақ мерзімді эмпирикалық АБТ және емдеуді түзету үшін антибиотиктерге материалды (қақырық, қан) бактериологиялық зерттеуге талдау жүргізудің болмауы. Біздің жұмысымыздың мақсаты-микробтық көріністі және коронавирустық инфекциясы бар науқастардың қақырығынан вирус анықталған және анықталмаған инфекциялық агенттердің бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығын салыстыру. Біз 2021 жылы АОКИА (Ақтөбе Облыстық Клиникалық Инфекциялық Ауруханасы) провизорлық стационарларында ем қабылдаған COVID-19 бар ересек науқастардың 266 стационарлық ауру тарихын талдадық, әр топта 133 науқастан. Науқастардың қақырығын бактериологиялық зерттеу нәтижелері бойынша барлығы 20 қоздырғыш анықталды. COVID-19 кезінде оқшауланған микроорганизмдердің ең көп саны (Вирус анықталмаған): *Staphylococcus aureus* - 20,3% (СИ 13,5-27,1), COVID-19 (Вирус анықталған) *Staphylococcus epidermidis* - 21,05% (СИ 14,1-28), содан кейін себу жиілігі бойынша – науқастардан бөлінген *Candida albicans* – 13,53% (СИ 7,72-19,35) жағдайда, анықталмаған вирусы бар науқастарда-16,54% (СИ 10,2 – 23). Грам-теріс микроорганизмдер көп жағдайда *Klebsiella pneumoniae* штамдарымен ұсынылды: анықталмаған вирусы бар науқастарда-15,79% (СИ 9,6 – 22), анықталған вирусы бар науқастарда-6,54% (СИ 10,2 – 23). Бактериялық пневмониямен ауыратын науқастардың топтарын салыстыру кезінде статистикалық маңызды айырмашылық анықталмаған вирусы бар топта жиі оқшауланған *Staphylococcus aureus* ($p=0,026$) жиілігімен анықталады. Қалған жағдайларда, микробтық көрініс топтар арасында ерекшеленбеді. Анықталған вирусы бар науқастарда *Staph. aureus* 80% жағдайда левофлоксацинге, *Pseudomonas aeruginosa* цефтриаксонға төзімділігі – 67% және ципрофлоксацинге – 67% төзімділігі байқалды.

Түйінді сөздер: антибиотикалық терапия, антибиотикке төзімділік, вирустық-бактериялық пневмония, коронавирустық инфекция

Актуальность.

Одной из серьезных проблем современного здравоохранения является новая коронавирусная инфекция — COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией. Обеспокоенность вызывает тот факт, что у заболевших наблюдаются высокие показатели смертности, вакцины от вируса находятся в стадии разработки, специфическая терапия все еще не разработана [1]. Известно, что коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 с аэрозоль-

Resume: Summary: The new COVID-19 coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is a dangerous disease, the course of which can occur in mild and severe forms and even lead to fatal outcomes. Antibiotic therapy is of great importance in the treatment of viral-bacterial pneumonia. According to some studies in the treatment of patients with bacterial pneumonia associated with COVID-19 infection, the main problems of pharmacotherapy are: irrational antibacterial therapy (ABT), prolonged empirical ABT and the lack of bacteriological analysis of the material (sputum, blood) to antibiotics for treatment correction.

The aim of our work is to compare the microbial landscape and the sensitivity to antibacterial drugs of infectious agents isolated from the sputum of patients with coronavirus infection with an identified and unidentified virus. We analyzed 266 inpatient records of adult patients with COVID-19 who were treated in the outpatient hospitals of AOKIB (Aktobe Regional Clinical Infectious Diseases Hospital) in 2021, 133 in each group.

According to the results of bacteriological examination of the sputum of patients, a total of 20 pathogens were identified. The largest number of isolated microorganisms in Covid-19 (Virus not identified): *Staphylococcus aureus* - 20.3% (CI 13.5-27.1), with Covid-19 (Virus identified) *Staphylococcus epidermidis* - 21.05% (CI 14.1-28), followed by *Candida albicans*, which was isolated in patients with an identified virus – in 13.53% (CI 7.72-19.35) cases, in patients with an unidentified virus – in 16.54% (CI 10.2-23). Gram-negative microorganisms in most cases were represented by *Klebsiella pneumoniae* strains: in patients with unidentified virus – 15.79% (CI 9.6-22), with identified virus – 6.54% (CI 10.2-23). When comparing groups of patients with bacterial pneumonia, a statistically significant difference was revealed in the frequency of *Staphylococcus aureus* ($p=0.026$), which was more often isolated in the group with an unidentified virus. Otherwise, the microbial landscape did not differ between the groups. In patients with the identified virus, resistance of *Staph. aureus* to levofloxacin was noted in 80% of cases, resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftriaxone – 67% and to ciprofloxacin – 67%.

Keywords: antibacterial therapy, antibiotic resistance, viral-bacterial pneumonia, coronavirus infection

но-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, что приводит к развитию микро- и макротромбозов и гипоксии. Клинически протекает от бессимптомных до манифестных форм с интоксикацией, лихорадкой, преимущественным поражением легких и внелегочными поражениями разных органов и систем (эндотелия сосудов, сердца, почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, предстательной железы, центральной и периферической

нервной систем). При этом отмечается очень высокий риск развития осложнений, таких как острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), острая дыхательная недостаточность (ОДН), тромбозы легочной артерии (ТЭЛА), сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [1].

Одним из вызовов, брошенных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) мировой системе здравоохранения, является серьезное обострение проблемы антибиотикорезистентности. Возможность появления устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) из-за их широкого применения в качестве компонента схем лечения пациентов с COVID-19, нередко, несмотря на отсутствие данных о наличии у них бактериального компонента [2], представляет собой дополнительную опасность, которую некоторые исследователи называют «тихой пандемией» [3]. В первые месяцы «знакомства» с COVID-19 масштабное использование АМП во многом было связано с недостаточным количеством публикаций в научной прессе. Главной причиной, побуждающей эмпирически включать АМП (в том числе широкого спектра) в алгоритмы лечения COVID-19, выступает опасение «пропустить» наличие вирусно-бактериальных поражений [4]. Считалось, что взятие материала (мокрота) для бактериологического анализа в условиях COVID-19 может быть ограничено высоким риском заражения персонала (воздушно-капельным путем, а также за счет вирусных аэрозолей) [5].

Среди пациентов с респираторной вирусной инфекцией различной этиологии у 11–35% была выявлена первичная ко-инфекция или вторичная бактериальная пневмония [6]. Среди бактерий, выявленных у пациентов с COVID-19, регистрировались такие потенциально опасные виды, как *Klebsiella pneumoniae* [7] и *Acinetobacter baumannii* [8]; реальна возможность заражения панрезистентными штаммами [9]. С другой стороны, как показывают многие исследования, следование идеологии «не пропустить» привело к тому, что во время пандемии COVID-19 антибиотики получают до 90% пациентов [10]. Так, в одном из первых ретроспективных исследований, проведенных в Китае [11] на сравнительно небольшой популяции (около 200 пациентов с COVID-19, летальность – 27%) частота назначения АМП как у выживших, так и у умерших больных превышала 90%. В еще одном систематическом обзоре [12] была проанализирована частота эмпирического назначения АМП в Китае, Европе, Северной Америке, Южной и Юго-Восточной Азии за первые 5 месяцев 2020 г.

Основными применяемыми классами АМП были фторхинолоны (20%, преобладающая группа в Китае) и макролиды (19%, преобладающая группа в Северной Америке), по 15% приходилось на защищенные пенициллины и цефалоспорины. Карбапенемы, гликопептиды (ванкомицин – в основном в США), оксазолидиноны использовались существенно реже. Они также от-

мечают, что элементы «antimicrobial stewardship» были упомянуты лишь в 2% исследований. Следует отметить, что еще в апреле 2020 г. пульмонологи России также заявляли о вреде необоснованного использования АМП при COVID-19 [13]. Временные рекомендации ВОЗ по лечению COVID-19, изданные еще в конце мая 2020 г. [14], не рекомендуют назначение АМП не только в легких случаях, но и при среднетяжелом течении заболевания. Тем не менее, по данным обзоров, датированных первым полугодием 2021 г., частота использования АМП при COVID-19 в Китае продолжает варьировать в диапазоне 43–100%, в США – 75–98%, в Европе – 88–100%, при этом распространенность вторичной легочной инфекции бактериального происхождения (примерно в половине случаев – грамотрицательная флора, в 13,5% – *S. aureus*), наблюдавшаяся на фоне крайне тяжелого течения COVID-19, не превышала 16%, грибкового происхождения (преимущественно аспергиллы) – 6,3% [15, 16]. Рекомендации по применению большинства групп АМП при COVID-19, по сути, сводятся к напоминанию актуальных алгоритмов лечения внебольничной или нозокомиальной пневмонии [17] и существенного места в исследованиях последнего года не занимают. Вместе с тем при тяжелой внебольничной пневмонии подчеркивается роль новых препаратов, (цефалоспорины V поколения – цефтаролин и цефтобипрол; макролид солитромицин; фторхинолон делафлоксацин; нефторированный хинолон немоноксацин; аминотетрациклин омадациклин), что в целом соотносится с опубликованными ранее совместными рекомендациями Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [18]. С позиции клинициста при развитии бактериальной пневмонии на фоне Covid-19, важным моментом является определение вида возбудителя в биологических материалах пациента и его чувствительности к антибиотикам, что необходимо для коррекции (эскалации/деэскалации) антибиотикотерапии при ухудшении состояния.

Еще одной проблемой является ложноотрицательные результаты ПЦР теста у пациентов с коронавирусной инфекцией, когда вирус не идентифицирован, с одной стороны, это можно объяснить тем, что в первые дни заболевания вирус размножается в верхних дыхательных путях – это слизистая носоглотки. В последующем вирус спускается вниз, если не приостановилось течение болезни. Ложноотрицательный результат может быть характеристикой или подтверждением того, что меняется локализация процесса. Или же наоборот, что у пациента бактериальная пневмония, в связи с чем бактериологическое исследование рекомендовано проводить.

В связи с вышеперечисленным, мы предположили гипотезу, что при Covid-19 - вирус идентифицированных пневмониях микробный пейзаж будет отличаться от пейзажа вирус не идентифицированных пациентов.

Цель исследования: сравнить микробный пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам инфекционных агентов, выделенных из мокроты пациентов с коронавирусной инфекцией с идентифицированным и не идентифицированным вирусом.

Материалы и методы исследования: Настоящее исследование проводилось в рамках внутривузовского научно-исследовательского проекта НАО «Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова» на тему: «Сопутствующие бактериальные инфекции и фармакоэпидемиология антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19: ситуация в Актюбинской области», получено разрешение локального биоэтического комитета № 8 от 15.10.2021 г. Было проведено ретроспективное исследование 266 стационарных карт взрослых пациентов, находившихся на стационарном лечении в ковидных стационарах на базе АОКИБ в период с 1 января 2021 года по 1 декабря 2021 года. Общее количество больных было рассчитано с помощью онлайн-калькулятора Raosoft, учитывая статистические данные по коронавирусной заболеваемости и количеству населения в г.Актобе. Генеральная совокупность: 616 565 (населения города Актобе в 2021 году). Выборочная совокупность: n1=133, n2=133.

Постановка диагноза «Коронавирусная инфекция» проводилась на основании клинико-эпидемиологических данных, рентгенологического исследования и наличия положительного анализа ПЦР на выявление РНК SARS-COV-2 из назофарингеального мазка. У всех пациентов по результатам рентгенологического исследования была обнаружена вирусно-бактериальная пневмония. Соответственно поставленному диагнозу пациенты были разделены на 2 группы, 1 — пациенты с диагнозом U07.1 (Коронавирусная инфекция. Вирус идентифицирован) (n-133) и 2 – U07.2 (Коронавирусная инфекция. Вирус не идентифицирован) (n-133). Группу включения составили пациенты старше 18 лет, с пневмонией, выявленной с помощью рентгенографии грудной клетки или КТ грудной клетки, результаты ПЦР РНК COVID 19 (положительный и отрицательный). Группу исключения составили пациенты, не достигшие 18 лет, беременные женщины и пациенты с онкологическими заболеваниями.

Всем пациентам было проведено лабораторное исследование «Бактериологический посев мокроты с определением чувствительности к антибактериальным препаратам». Для идентификации микроорганизмов использовали MicroScan autoScan 4 фирмы SIEMENS (США). Оценка устойчивости выделенных возбудителей к антибиотикам проводилась диско-диффузионным методом с учетом критериев NCCLS. Интерпретация результатов проводилась на основании диаметра задержки роста исследуемых штаммов в сопоставлении с табличными данными.

В ходе исследования учитывались: пол, возраст, диагноз, количество койко-дней, вид микроорганизма и чувствительность к основным антибактериальным препаратам.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.

Результаты исследования: Всего изучено 266 стационарные карты из 2919 пациентов с COVID-19 (9,1%). Все включенные в исследование пациенты получили как минимум 1 дозу следующих антибиотиков: цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, гентамицин сульфат, амикацин, левифлоксацин, ципрофлоксацин, меропенем. Средний возраст в 1 группе составил – 59,8±14,6, во 2 группе – 55,6±16,8. Статистически значимой разницы по половой принадлежности не было (доля мужчин в 1 группе составила — 56,3%, во 2 группе 53,3%) (Таблица 1).

Из них 44 пациента (16,5%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 33 пациентам (12,4%) прврдили искусственную вентиляцию легких, 24 пациента (9%) получали противовирусные препараты (ремивир). По результатам анализа стационарных карт исходы лечения были следующие: 33 пациента (12,4%) умерли, 233 пациента (87,6%) были выписаны с улучшением (Таблица 2). По результатам бактериологического исследования мокроты больных, получивших лечение в провизорном стационаре за анализируемый период, выявлено в общей сложности 20 возбудителей. Доля каждого из выявленных возбудителей представлена на рисунке 1. Как видно на рисунке, наибольшее количество выделенных микроорганизмов при Covid-19 (Вирус не

Таблица 1 – Основные характеристики исследуемых групп пациентов

Критерии	Пациенты с КВИ (+)	Пациенты с КВИ (-)	p
Количество	N=133	N=133	Me =133
Возраст, лет	59,8±14,6	55,6±16,8	0,089
Основной диагноз	133	133	Me =133
Количество дней пребывания	10 (5-37)	9(4-22)	0,024
Staphylococcus aureus	10	27	0,026
Candida albicans	22	18	0,492
Klebsiella pneumonia	22	21	0,889
Pseudomonas aeruginosa	6	2	0,151

идентифицирован): *Staphylococcus aureus* - 20,3% (ДИ 13,5-27,1), при Covid-19 (Вирус идентифицирован) *Staphylococcus epidermidis* - 21,05% (ДИ 14,1-28), далее по частоте посева – *Candida albicans*, которая выделялась у пациентов с идентифицированным вирусом – в 13,53% (ДИ 7,72-19,35) случаев, у пациентов с не идентифицированным вирусом – у 16,54% (ДИ 10,2-23). Грамотрицательные микроорганизмы в большинстве случаев были представлены штаммами *Klebsiella pneumoniae*: у пациентов с не идентифицированным вирусом – 15,79% (ДИ 9,6-22), с идентифицированным вирусом – 6,54% (ДИ 10,2-23). Согласно клиническому протоколу МЗ РК диагностики и лечения Внебольничной пневмонии, «выделение в мокроте *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.* свидетельствует о контаминации материала флорой верхних дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов» [19], в связи с чем мы не анализировали результаты чувствительности к антибиотикам при выделении в мокроте пациентов вышеперечисленных микроорганизмов.

Самые серьезные инфекции вызываются группой резистентных микроорганизмов – названных «Обществом по инфекционным болезням» (IDSA, США) как «ESKAPE»-патогены (от англ. escape — ускользать, избегать), поскольку они «избегают» воздействия антибактериальных препаратов. Группа ESCAPE включает следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceas*. В нашем исследовании выделены *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, входящие в группу ESCAPE. Не было выявлено *Acinetobacter baumannii*. Процентное содержание антибиотикорезистентности представлено в таблицах 3-5.

При сравнении групп пациентов с бактериальной пневмонией при COVID-19 идентифицированным вирусом чаще выделяли *Staphylococcus aureus* (p=0,026). В остальном микробный пейзаж не отличался между группами.

У пациентов с идентифицированным вирусом отмечена резистентность *Staph.aureus* к левофлоксаци-

Таблица 2 – Дополнительные характеристики исследуемых групп пациентов

Показатели	Пациенты с КВИ (+)	Пациенты с КВИ (-)
Применение АБ до поступления в стационар	41 (15,4%)	59 (22,2%)
Назначение ПВТ (противовирусной терапии)	4 (3%)	20 (7,5%)
Множественная устойчивость к АБ	30 (11,3%)	64 (24,1%)
Проведена коррекция АБ после результата бак.посева	20 (7,5%)	29 (14,6%)
Не проведенна коррекция АБ после результата бак.посева	9 (3,4%)	17 (6,4%)
Одновременно назначение трех групп АБ	4 (1,5%)	0 (0%)
Назначение АБ в ОРИТ	31 (11,7%)	13 (4,9%)
Назначение ГКС (глюкокортикостероидов)	44 (16,5%)	102 (38,3%)

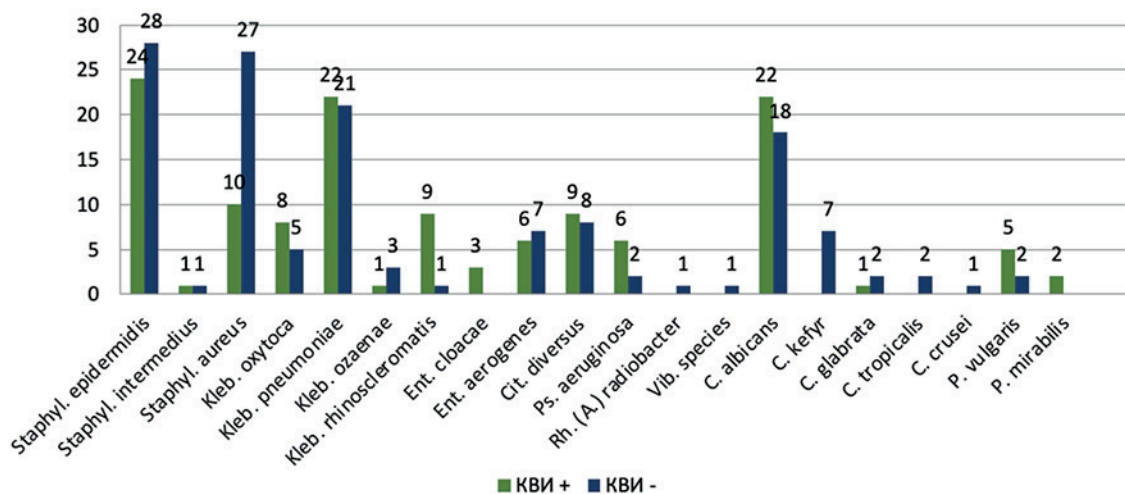


Рисунок 1 – Микробный пейзаж выделенных микроорганизмов из мокроты пациентов с пневмонией с Covid-19 инфекцией

ну 80 % (таблица 3), резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к цефтриаксону – 66,7% и к ципрофлоксацину – 66,6% (таблица 5), у пациентов с не идентифицированным вирусом отмечена равный процент резистентности и чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к цефтриаксону 50% (таблица 4).

Обсуждение: Впервые в городе Актобе в провизорном стационаре изучена структура возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (бактериальная пневмония при Covid-19 идентифицированным и не идентифицированным вирусом), а также определена чувствительность выявленных возбудителей к используемым антимикробным препаратам в сравнительном аспекте.

По данным Nori P, Cowman K (США), во время пандемии регистрировалось большее число случаев инфицирования *S.aureus* и кандидемии. Авторы заявили: «Мы наблюдали широкое эмпирическое использование антибиотиков на протяжении всей пандемии. Из-за перенапряжения систем здравоохранения при пиковой нагрузке внимание, вероятно, было отвлечено от мониторинга чрезмерного использования противомикробных препаратов и внутрибольничных инфекций. Особенно беспокоит количество кандидемий, которые соответствовали критериям NHSN CLABSИ» [20]. Схожие результаты получили в исследовании Бисеновой Н.М. и соавт., которое было проведено в городе Нур-Султан в период работы провизорного стац

Таблица 3 – Антибиотикорезистентность *Staphylococcus aureus* (n =37)

Staphylococcus aureus	КВИ (+) (n =10)			КВИ (-) (n=27)			p
	R %	I %	S %	R %	I %	S %	
Название препарата	R %	I %	S %	R %	I %	S %	
Цефтриаксон	30	0	70	22	3	74	
Цефтазидим	40	0	60	41	11	48	
Гентамицин сульфат	0	0	100	0	0	100	
Ципрофлоксацин	20	0	80	4	4	93	
Меропенем	10	0	90	4	4	93	
Левифлоксацин	80	0	20	41	15	44	<0,005

Примечание: R - резистентный I – слабо чувствительный S - чувствительный

Таблица 4 – Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* (n=43)

Klebsiella pneumoniae	КВИ (+) (n =10)			КВИ (-) (n=27)			p
	R %	I %	S %	R %	I %	S %	
Название препарата	R %	I %	S %	R %	I %	S %	
Цефтриаксон	14	4	82	50	0	50	<0,005
Цефтазидим	50	5	46	5	14	81	
Гентамицин сульфат	13	0	88	5	0	96	
Ципрофлоксацин	18	0	82	20	0	80	
Меропенем	5	0	96	33	0	67	
Левифлоксацин	46	0	55	42	10	48	

Примечание: R - резистентный I – слабо чувствительный S – чувствительный

Таблица 5 – Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa* (n=8)

Pseudomonas aeruginosa	КВИ (+) (n =10)			КВИ (-) (n=27)			p
	R %	I %	S %	R %	I %	S %	
Название препарата	R %	I %	S %	R %	I %	S %	
Цефтриаксон	67	0	33	50	0	50	<0,005
Цефтазидим	50	0	50	13	0	88	
Гентамицин сульфат	50	0	50	50	0	50	
Ципрофлоксацин	67	17	17	50	0	50	<0,005
Меропенем	33	0	67	50	0	50	
Левифлоксацин	50	0	50	50	0	50	

Примечание: R - резистентный I – слабо чувствительный S – чувствительный

онара с 24 июня по 15 августа 2020 года. В результатах бактериологического исследования госпитализированных в АО «ННМЦ» 700 больных, с положительным результатом ПЦР на COVID-19 почти 50% выделенных микроорганизмов относились к стрептококкам, грибы рода *Candida* – 24,8%, *Klebsiella pneumoniae* – только 3,5%, *Acinetobacter baumani* – 6,4% [21].

Следует отметить, что штаммов основного возбудителя внебольничной пневмонии *Streptococcus pneumoniae* среди пациентов, включенных в наше исследование, не было обнаружено, что может быть обусловлено тем, что для выделения данной культуры требуются специальные питательные среды с высоким содержанием аминного азота и нативного белка животного происхождения, в которых он высевается, либо наличием пневмококковой вакцинации. В аналогичном исследовании, которое проводилось в Китае, наоборот основными выявленными патогенами стали пневмококк и гемофильная палочка [22].

В исследовании, проведенном в РФ (г.Краснодар), в структуре выделенной бактериальной флоры (из мокроты) у пациентов с COVID-19, преобладали грамотрицательные микроорганизмы (58%), грамположительная флора (15%) и грибы (27%). Произошел рост антибиотикорезистентности у ряда микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* оказалась резистентной к амоксициллину/клавуланату в 71% случаев, резистентность *Staph.aureus* возросла к норфлоксацину, *Pseudomonas aeruginosa* демонстрировала рост устойчивости ко всем скрининговым антибиотикам, что отличается от наших данных [23].

Выводы: Результаты нашего микробиологического исследования показали высокий процент выделения грибов рода *Candida*, что может быть связано с недостатками в предиагностике инфекционных заболеваний и необходимости обучения медицинского персонала правилам забора биологического материала, а именно мокроты, так как высока вероятность собрать слюну пациента. Необходимо составлять Стандарты Операционных Процедур (СОП) для снижения количества ошибок во время забора биологически важных материалов и во избежание контаминации мате-

риала условно-патогенной флорой, либо внутрибольничной флорой.

По результатам нашего исследования основными возбудителями сопутствующей бактериальной пневмонии при Коронавирусной инфекции были *Staphylococcus aureus* – 27%, *Klebsiella pneumoniae* – 22%. При сравнении групп пациентов с бактериальной пневмонией при COVID-19 при идентифицированном вирусе чаще выделяли *Staphylococcus aureus* ($p=0,026$). В остальном микробный пейзаж не отличался между группами. Наша гипотеза не нашла подтверждения. У пациентов с идентифицированным вирусом отмечена резистентность *Staph.aureus* к левофлоксацину в 80 % случаев, резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к цефтриаксону – 67% и к ципрофлоксацину – 67%, у пациентов с не идентифицированным вирусом отмечена равный процент резистентности и чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к цефтриаксону 50%.

Полученные данные побуждают к дальнейшему проведению микробиологического мониторинга с целью внесения изменений в тактику ведения и лечения пациентов в соответствии с принципами рационального использования противомикробных препаратов. В будущем мы планируем проведение ретроспективной сравнительной характеристики микробного пейзажа и антибиотикорезистентности между пациентами бактериальной пневмонии, и пациентами вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Пандемия подчеркнула необходимость тесного сотрудничества между программами управления и профилактики инфекций для мониторинга внутрибольничных инфекций и чрезмерного использования антибиотиков. Наблюдаемый рост антибиотикорезистентности отражает результат активного применения антибиотиков, в том числе на догоспитальном этапе лечения, без учета показаний к их назначению.

При выборе схемы лечения больного с COVID-19 необходимо избегать назначения антибактериальных препаратов без строгих показаний к их применению у каждого больного. Стационары должны разрабатывать и внедрять программу для рационального использования антибиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Кошерова Б.Н., Бегайдарова Р.Х., Алшынбекова Г.К., Сатиболдиева А.Д., Садиева М.Б. Сравнительный анализ лекарственных препаратов, используемых в мире и в Республике Казахстан для лечения Covid 19. Современные проблемы науки и образования. 2021; №1. DOI:10.17513/spno.30507
- 2 Ginsburg A.S., Klugman K.P. COVID-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(12): e1453-e1454. DOI: 10.1016/S2214109X(20)30444-7
- 3 Mahoney A.R., Safaee M.M., William M., Wuest W.M., Furst A. The silent pandemic: emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *iScience*. 2021;102304. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102304
- 4 Bassetti M., Giacobbè D.R., Aliberti S., Barisione E., Centanni S., De Rosa F., et al. Balancing evidence and frontline experience in the early phases of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society of anti-infective therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP). *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):880894. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.031
- 5 Peng X., Xu X., Li Y., Cheng L., Zhou X., Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):9. DOI: 10.1038/s41368-020 0075-9
- 6 Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y., Dugas A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403. DOI: 10.1111/irv.12398
- 7 Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Hanet Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7
- 8 Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020; 127:104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364
- 9 Rawson T.M., Moore L., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
- 10 Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):505-512. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
- 11 Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-1062. DOI: 10.1016/s01406736(20)30566-3
- 12 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics.
- 13 World Health Organization. Clinical management of COVID-19 interim guidance, May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19.
- 14 Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D., et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
- 15 Ching W.H., Saha B.K., Ramani A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2021;1-15. DOI: 10.1007/s15010-021-01602-z
- 16 Sieswerda E., de Boer M., Bonten M., Boersma W., Jonkers R., Alevaet R., et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
- 17 Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2021; 217:107663. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107663
- 18 Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7): e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
- 19 Республиканский центр развития здравоохранения // Протокол №169 «Внебольничная пневмония у взрослых» Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16 сентября 2022 года
- 20 Nori P, Cowman K, Chen V, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88. doi:10.1017/ice.2020.368
- 21 Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Микробиологические показатели пациентов с подтвержденной инфекцией Covid-19. *Наука И Здравоохранение*, 2020; №6. DOI 10.34689/SH.2020.22.6.001 УДК 616.9(578.834) -093
- 22 Hans H. Liu et al. Bacterial and fungal growth in sputum cultures from 165 COVID-19 pneumonia patients requiring intubation: evidence for antimicrobial resistance development and analysis of risk factors. DOI:10.21203/rs.3.rs-79487/v1
- 23 Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В. и соавт. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией Covid-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. //Кубанский научный медицинский вестник, 2021; Том 28, №5. - С.14-28.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Ответственный за переписку:

Үсенғазы Нұржанат Темірбекқызы

«Западно-Казахстанский Медицинский Университет им. М. Оспанова» (г. Ақтобе)

Ученая степень: магистрант по специальности «Медицина»

Должность: ассистент кафедры фармакологии

Тел: 8 7771587540

Почта: nurzhanat-09@mail.ru

Сведения об авторах:

Үсенғазы Нұржанат Темірбекқызы¹, магистрант 2-го года обучения, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», nurzhanat-09@mail.ru , 87771587540, <https://orcid.org/0000-0002-6456-0934>

Мусина Айгул Закариевна¹ - PhD, доцент кафедры фармакологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», basocha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4603-2131>

Курмангазин Мейрамбек Сагнаевич¹, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель кафедры инфекционных болезней и детских инфекции НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», mskurmangazin@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1112-9948>

Астраханов Әкежан Рүстемұлы¹, докторант 1-го года обучения, ассистент кафедры инфекционных болезней НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», astrakhanov.akezhan@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5363-3168>

Аблакимова Нұргүл Еркінқызы¹ - докторант 2-го года обучения, преподаватель кафедры фармакологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» г.Ақтобе, Казахстан, nurgul_ablakimova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1100-2904>

Анешова Эльвира Ержановна² - врач лаборант высшей категории, ТОО Микролабсервис, elvira.aneshova.75@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7520-1259>

Получена: 31 августа / Принята: 15 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 614.2:364:614.24
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.66.26.018

Н.Б. ЕСИМОВ¹, А.М. АРИНГАЗИНА², Н.Т. ИЗМАИЛОВА², Б.К. ЕСИМОВ³

¹Республиканский научно-практический центр психического здоровья

²Caspian University

³Казахский национальный педагогический университет им. Абая

ИНТЕГРАЦИЯ ПРОФИЛЬНЫХ СЛУЖБ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ

Резюме: В работе представлены материалы и методы изучения интеграции ПМСП и профильных служб здравоохранения в Республике Казахстан. Для достижения поставленной цели и решения задач, была разработана программа исследования. Собранная на различных уровнях системы здравоохранения и с разных точек зрения информация помогла получить ответы на вопросы: как происходит взаимодействие между основными заинтересованными сторонами, как общая система здравоохранения их выполняет, как преобразовать имеющиеся медицинские услуги.

Ключевые слова: Интеграция, межсекторальное сотрудничество, первичная медико-санитарная помощь, материалы и методы.

Н.Б. Есимов¹, А.М. Арингазина², Н.Т. Измаилова², Б.К. Есимов³

¹Республиканский психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы

²Caspian University

³Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ПРОФИЛЬДІ ҚЫЗМЕТТЕРІНІҢ АЛҒАШ МЕДИКО-САНИТАРЛЫҚ ҚЫЗМЕТКЕ ИНТЕГРАЦИЯСЫ

Түйін: Жұмыста Қазақстан Республикасы АМСК мен денсаулық сақтау профильді қызметтерінің интеграциясының зерттеу материалдары мен әдістері суреттелген. Қойылған мақсаттар мен міндеттерді орындау үшін зерттеу бағдарламасы құрастырылды. Денсаулық сақтаудың түрлі деңгейлерінде және түрлі көзқарастарды ескере отырып жиналған ақпарат келесі сұрақтарға жауап беруге көмектесті: сыбайлас жақтардың бір-бірімен әрекет жасауы қалай жүзеге асады, жалпы денсаулық сақтау жүйесі қалай оны іске асырады, медициналық қызметтерді қалай түрлендіруге болады.

Түйінді сөздер: Интеграция, сектораралық қарым-қатынас, алғаш медико-санитарлық көмек, материалдар және әдістер.

N. Yessimov¹, A. Aringazina², N. Izmailova², B. Yessimov³

¹Republican Scientific and Practical Center of Mental Health

²Caspian University

³Abai Kazakh National Pedagogical University

THE INTEGRATION OF SPECIALIZED HEALTH SERVICES INTO PRIMARY HEALTH CARE

Resume: This paper presents materials and methods for studying the integration of primary health care and specialist health services in the Republic of Kazakhstan. In order to achieve the aim and objectives, a research agenda was developed. The information collected at different levels of the health system and from different perspectives helped to answer the questions: how the interaction between key stakeholders takes place, how the overall health system fulfills them, how to transform the available health services.

Keywords: Integration, intersectoral collaboration, primary health care, materials and methods.

Введение

Настоящее исследование было проведено нами с целью научного обоснования существующей модели интеграции ПМСП и профильных служб здравоохранения в РК. ПМСП поощряет создание устойчивых решений, создающихся сообществами [1]. Командный подход имеет важное значение для удовлетворения потребностей человека и общества в медицинской помощи [2]. Ключевой вопрос - как задействовать всех игроков - потребителей медицинских услуг, врачей и медсестер первичной помощи - не только врачей-специалистов и больницы. Интегрированная помощь является инструментом – скорее средством, нежели самоцелью – рационализации и осуществления преобразований в устойчивых системах предоставления услуг в целях улучшения показателей здоровья [3; 4].

Материалы и методы

Нами были использованы:

- статистические данные по РК, г. Алматы в целом и по всем его районам в отдельности;
- результаты анкетирования руководителей и специалистов Департамента охраны общественного здоровья г. Алматы, а также Управлений охраны общественного здоровья по районам;
- результаты анкетирования руководителей и врачей городских поликлиник г. Алматы по всем его районам;
- результаты анкетирования среднего медперсонала городских поликлиник г. Алматы по всем его районам;
- результаты анкетирования населения г. Алматы 18 лет и старше;
- результаты интервьюирования ключевых информаторов.

Для реализации поставленных целей и задач, нами, по традиционному принципу была разработана программа, которая позволила разделить всё исследование на отдельные этапы. Планирование этапов работы легло в основу составления календарного плана и последовательности выполняемых нами исследовательских работ.

Первый этап – по данным литературы, изучить многолетний отечественный и международный опыт в об-

ласти интеграционных процессов ПМСП.

Второй этап – провести сравнительный анализ современной инфраструктуры ПМСП и УОЗ г. Алматы по районам.

Третий и четвертый этапы – оценить состояние интеграционных процессов ПМСП в г. Алматы по районам. Нами было проведено социологическое исследование: анкетирование разных групп респондентов; интервьюирование ключевых информаторов. Их тщательный отбор был осуществлён нами согласно рекомендациям, указанным в «A step-by-step guide for developing profiles on health services delivery transformations» [5]. Вся методология исследования по определению и описанию инициатив в области интеграции ПМСП и СОЗ также была заимствована из этого путеводителя, который рекомендован ЕРБВОЗ на международном уровне. На пятом этапе было дано научное обоснование предложений по совершенствованию интеграции первичного звена здравоохранения с общественным здравоохранением.

Результаты

Всего нами выявлены и описаны семь инициатив в различных областях здравоохранения:

1. Программа управления заболеваниями (ПУЗ)
2. Интеграция ПМСП и фтизиатрической службы
3. Интеграция ПМСП и службы по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД
4. Интегрированная модель службы родовспоможения и детства
5. Интеграция ПМСП с психиатрической и наркологической службами
6. Интеграция ПМСП и онкологической службы
7. Реабилитационно - оздоровительная программа «Оңалту»

Выводы

Как можно увидеть из нашего исследования, для реализации поставленных целей и задач, нами, по традиционному принципу была разработана программа, которая позволила разделить всё исследование на от-

Таблица 1 - Распределение респондентов (администрация, врачи и средний медперсонал), исследованных в районных поликлиниках г. Алматы

Район	Поликлиника	Администрация	Врачи	Средний медперсонал	Всего
Алатауский	ГП №25	5	43	69	117
Алмалинский	ГП №5	5	81	145	231
Ауэзовский	ГП №10	5	95	163	263
Бостандыкский	ГП №17	5	93	142	240
Жетысуский	ГП №21	4	37	99	140
Медеуский	ГП №33	4	34	62	100
Наурызбайский	ГП №36	4	46	55	105
Турксибский	ГП №9	4	80	116	200
Итого	8 ГП	36	509	851	1396

Таблица 2 - Распределение респондентов, исследованных в Департаменте охраны общественного здоровья и в районных Управлениях охраны общественного здоровья г. Алматы

Район	Организация	Руководители	Специалисты	Всего
г. Алматы	ДООЗ	8	30	38
Алатауский	УООЗ	4	17	21
Алмалинский	УООЗ	4	17	21
Ауэзовский	УООЗ	4	18	22
Бостандыкский	УООЗ	4	18	22
Жетысуский	УООЗ	4	17	21
Медеуский	УООЗ	4	18	22
Наурызбайский	УООЗ	4	17	21
Турксибский	УООЗ	4	17	21
Итого	9 организаций	40	169	209

Таблица 3 - Распределение респондентов (население 18 лет и старше), исследованных в районных поликлиниках г. Алматы

Район	Поликлиника	Население 18 лет и старше
Алатауский	ГП №25	200
Алмалинский	ГП №5	200
Ауэзовский	ГП №10	200
Бостандыкский	ГП №17	200
Жетысуский	ГП №21	200
Медеуский	ГП №33	200
Наурызбайский	ГП №36	200
Турксибский	ГП №9	200
Итого	8 ГП	1600

дельные этапы. Планирование этапов работы легло в основу составления календарного плана и последовательности выполняемых нами исследовательских работ.

Таким образом, дизайн исследовательской работы был скомбинирован из нескольких типов исследований: дескриптивное исследование, кросс-секционное исследование, качественное исследование, аналитическое исследование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chan M. Return to Alma-Ata. Lancet. 2008;372(9642):865-866.
- 2 Omokhoa Adedayo Adeleye and Antoinette Ngozi Ofili, Strengthening Intersectoral Collaboration for Primary Health Care in Developing Countries: Can the Health Sector Play Broader Roles?, Journal of Environmental and Public Health, Volume 2019, p. 2-3.
- 3 Nolte E, Pitchforth E. What is the evidence on the economic impacts of integrated care? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2019.
- 4 Stein V, Barbazza ES, Tello J, Kluge H. Towards people-centred health services delivery: a framework for action for the WHO European Region. Int J Integr Care. 2018; 13 (4).
- 5 A step-by-step guide for developing profiles on health services delivery transformations, WHO, January 2016.

REFERENCES

- 1 Chan M. Return to Alma-Ata. Lancet. 2008;372(9642):865-866.
- 2 Omokhoa Adedayo Adeleye and Antoinette Ngozi Ofili, Strengthening Intersectoral Collaboration for Primary Health Care in Developing Countries: Can the Health Sector Play Broader Roles?, Journal of Environmental and Public Health, Volume 2019, p. 2-3.
- 3 Nolte E, Pitchforth E. What is the evidence on the economic impacts of integrated care? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2019.
- 4 Stein V, Barbazza ES, Tello J, Kluge H. Towards people-centred health services delivery: a framework for action for the WHO European Region. Int J Integr Care. 2018; 13 (4).
- 5 A step-by-step guide for developing profiles on health services delivery transformations, WHO, January 2016.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Н.Б. Есимов – MBA, заведующий отделением, Республиканский научно-практический центр психического здоровья; +77022962888; nabi_es@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7827-5125>

А.М. Арингазина – д.м.н., профессор, Caspian University, эксперт ВОЗ; +77772774607; altyn.aringazina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9056-2394>

Н.Т. Измаилова – д.м.н., профессор, Caspian University; +77015569328

Б.К. Есимов – д.б.н., ассоциированный профессор, Казахский национальный педагогический университет им. Абая; +77013381403

Получена: 31 августа / Принята: 15 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 614.2:364:614.24
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.72.27.019

Н.Б. ЕСИМОВ¹, Н.Т. ИЗМАИЛОВА², Б.К. ЕСИМОВ³, Д.С. ЕСИМОВ⁴

¹Республиканский научно-практический центр психического здоровья

²Caspian University

³Казахский национальный педагогический университет им. Абая

⁴Казахстанский альянс медицинских организаций

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЬЮИРОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ИНФОРМАТОРОВ ПО ИНТЕГРАЦИИ ПМСП И ПРОФИЛЬНЫХ СЛУЖБ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Резюме: В работе представлены результаты интервьюирования ключевых информаторов по интеграции ПМСП и профильных служб здравоохранения в Республике Казахстан. Для достижения поставленной цели и решения задач, была разработана программа исследования. Собранная на различных уровнях системы здравоохранения и с разных точек зрения информация помогла получить ответы на вопросы: как происходит взаимодействие между основными заинтересованными сторонами, как общая система здравоохранения их выполняет, как преобразовать имеющиеся медицинские услуги.

Ключевые слова: Интеграция, межсекторальное сотрудничество, первичная медико-санитарная помощь, интервью, инициатива, ключевой информатор.

Н.Б. Есимов¹, Н.Т. Измаилова², Б.К. Есимов³, Д.С. Есимов⁴

¹Республиканский психикалық денсаулық

ғылыми-практикалық орталығы

²Caspian University

³Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті

⁴Медициналық ұйымдардың қазақстандық альянсы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АМСК МЕН ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ПРОФИЛЬДІ ҚЫЗМЕТТЕРІНІҢ ИНТЕГРАЦИЯСЫНЫҢ НЕГІЗГІ ИНФОРМАТОРЛАРЫНЫҢ ИНТЕРВЬЮ НӘТИЖЕЛЕРІ

Түйін: Жұмыста Қазақстан Республикасы АМСК мен денсаулық сақтау профильді қызметтерінің интеграциясының негізгі информаторларының интервью нәтижелері суреттелген. Қойылған мақсаттар мен міндеттерді орындау үшін зерттеу бағдарламасы құрастырылды. Денсаулық сақтаудың түрлі деңгейлерінде және түрлі көзқарастарды ескере отырып жиналған ақпарат келесі сұрақтарға жауап беруге көмектесті: сыбайлас жақтардың бір-бірімен әрекет жасауы қалай жүзеге асады, жалпы денсаулық сақтау жүйесі қалай оны іске асырады, медициналық қызметтерді қалай түрлендіруге болады.

Түйінді сөздер: Интеграция, сектораралық қарым-қатынас, алғаш медико-санитарлық көмек, интервью, инициатива, негізгі информатор.

N. Yessimov¹, N. Izmailova², B. Yessimov³, D. Yessimov⁴

¹Republican Scientific and Practical Center of Mental Health

²Caspian University

³Abai Kazakh National Pedagogical University

⁴Kazakhstan Alliance of Medical Organizations

RESULTS OF KEY INFORMANTS INTERVIEWING FOR STUDYING THE INTEGRATION OF PHC AND SPECIALIZED HEALTH SERVICES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Resume: This paper presents the results of key informants interviewing for studying the integration of primary health care and specialist health services in the Republic of Kazakhstan. In order to achieve the aim and objectives, a research agenda was developed. The information collected at different levels of the health system and from different perspectives helped to answer the questions: how the interaction between key stakeholders takes place, how the overall health system fulfills them, how to transform the available health services.

Keywords: Integration, intersectoral collaboration, primary health care, interview, initiative, key informant.

Введение

Анализ международного опыта показывает, что при общей схожести организации ПМСП населению, каждая страна решает через ПМСП специфические проблемы охраны здоровья населения в зависимости от демографических, географических, климатических и культурных особенностей региона [1]. Сегодня есть более веские доводы в поддержку здравоохранения, чем в прошлом. Страны должны продемонстрировать способность изменять свои системы здравоохранения с учетом растущих ожиданий населения. Поэтому мы нуждаемся в мобилизации всех сил и средств в поддержку ПМСП [2]. Интегрированная помощь является инструментом – скорее средством, нежели самоцелью – рационализации и осуществления преобразований в устойчивых системах предоставления услуг в целях улучшения показателей здоровья [3; 4].

Материалы и методы

Нами был проведен анализ Протокола интервью для опроса ключевых информаторов. Его структура состоит из шести разделов. Каждый раздел содержит подразделы, отражающие разные аспекты интеграции ПМСП и профильных служб здравоохранения [5]. Мы провели сравнительный анализ семи интервью, взятых у ключевых информаторов медицинских организаций. Ниже нами приведены тематика и сравнительный анализ каждого раздела Протокола интервью для опроса ключевых информаторов.

Результаты

Первый раздел «Определение проблемы» направлен на понимание того, что способствовало зарождению инициативы. Сравнительный анализ показал, что все инициативы нацелены на главный принцип – профилактику заболеваний. Ведущая роль в этом отведена ПМСП.

Раздел «Основные вехи развития инициативы» призван резюмировать изменения, которые происходили с течением времени, описывая ключевые даты и вехи на протяжении всего процесса разработки инициативы с момента её планирования и запуска и по сегодняшний день. По результатам сравнительного анализа выявлено, что все инициативы начаты в разные годы. Некоторые из них развивались очень быстро и за 2-3 года происходил процесс интеграции. Как мы можем увидеть, интеграция – достаточно сложный процесс, который является непрерывным. Среди описанных инициатив имеются те, которые разрабатываются на протяжении десятилетий. Темпы их развития за последние 2-3 года опередили интеграцию за предыдущие 10 лет. В двух инициативах был период, когда они функционировали в пилотном режиме (ПУЗ, Интеграция ПМСП с психиатрической и наркологической службами). Реабилитационно - оздоровительная программа «Оңалту» не получила поддержки государства, от чего её реализация отложена на неопределённый срок.

Раздел «Процессы предоставления услуг здравооо-

хранения» посвящен описанию изменений, которые были внесены для улучшения процессов предоставления услуг здравоохранения. Он состоит из следующих подразделов: выбор услуг, разработка лечения, организация поставщиков, управление услугами, повышение производительности.

Подраздел «Выбор услуг» описывает какие новые виды услуг здравоохранения привнесла инициатива в результате преобразований. Сравнительный анализ показал, что все инициативы представили новое видение предоставления услуг здравоохранения, где в центре всего стоит пациент. Каждая инициатива разработала новый подход по приближению услуг здравоохранения.

В подразделе «Разработка лечения» отражена разработка путей предоставления услуг здравоохранения и механизмов для управления переходами между типами и уровнями помощи, а также индивидуализация услуг в соответствии с потребностями конкретного человека. По данным сравнительного анализа во всех инициативах разработаны услуги по их приближению населению в соответствии с международным опытом. Подраздел «Организация поставщиков» содержит информацию о местах, в которых предоставляются услуги здравоохранения. По данным сравнительного анализа амбулаторно-поликлинические организации являются основными местами предоставления услуг во всех инициативах.

В подразделе «Управление услугами» представлен процесс согласования ресурсов, контроля за реализацией и мониторингом результатов для поддержания уровня стабильности и порядка в предоставлении услуг здравоохранения. Результаты сравнительного анализа показали, что в каждой инициативе имеется свой координатор. Они стратифицированы по уровням: местный, городской, республиканский.

Подраздел «Повышение производительности» описывает наличие на местах систем непрерывного обучения и инноваций. Сравнительный анализ выявил, что каждой инициативе предшествовали образовательные программы. На местах присутствуют системы непрерывного обучения.

Подраздел «Вовлечение и укрепление людей, семей и сообществ» отражает влияние инициативы на такие вопросы как повышение информированности населения об отдельных заболеваниях, повышение медицинской грамотности, поощрение совместного принятия решений и др. Согласно сравнительному анализу, каждая инициатива повысила информированность и медицинскую грамотность населения в своей области. Усилия, предпринятые в инициативах, увеличили выявляемость заболеваний.

Раздел «Факторы, способствующие развитию системы здравоохранения» описывает какую поддержку инициатива получила от системы здравоохранения. Согласно предоставленным ниже подразделам, можно сделать определённые выводы о структуре и функциони-

ровании инициативы в целом.

Подраздел «Подотчётность» четко определяет способы, с помощью которых субъекты должны выполнять свои функции, распределяя четкие роли и обязанности. Этот подраздел поясняет были ли четко определены роли и взаимодействия между участниками инициативы, а также были ли приняты какие-либо законы и/или нормативные акты, которые поддерживают преобразования в предоставлении услуг здравоохранения. Сравнительный анализ этого подраздела показал, что нормативно-правовая база всех инициатив подготовлена государством, где четко расписаны цели и задачи, а также роли каждой организации в частности. Принятые законы стимулируют и поддерживают преобразования в предоставлении услуг здравоохранения. Взаимодействия между участниками инициативы и организациями распределены предельно понятно. Подраздел «Стимулы» предоставляет информацию о финансовых или нефинансовых стимулах для участия или поддержки преобразований предоставления услуг здравоохранения. По данным сравнительного анализа этого подраздела мы выявили, что во всех инициативах присутствует финансовая стимуляция медперсонала в виде СКПН и дифференциальной оплаты. В ПУЗ создан «зелёный коридор» для пациентов по прохождению комплексного обследования с целью большего охвата волонтеров. В инициативе Интеграция ПМСП и службы по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД определённые группы населения (все работники, имеющие риск заражения ВИЧ и беременные женщины) подвергаются обязательному профилактическому скринингу.

Подраздел «Компетенции» описывает знания и навыки работников здравоохранения для обеспечения качественных результатов оказания услуг здравоохранения пациентам и населению. Он отражает какие образовательные возможности были созданы для работников здравоохранения по улучшению профессиональных знаний и навыков. Сравнительный анализ этого подраздела показал, что в рамках каждой инициативы проводятся обучающие циклы, их периодичность и частота в каждой инициативе различны. Каждая инициатива придерживается своего формата обучения. В каждой инициативе есть куратор, который оказывает консультативную поддержку в случае необходимости. Подраздел «Информация» описывает процесс использования и обмена данными внутри инициативы, а также её информационное взаимодействие с системой здравоохранения и населением. Сравнительный анализ показал, что в основном, обмен информацией и её доступность на разных уровнях (население, АПО, УЗ, МЗ) достаточно прозрачны и зависят от уровня авторизации пользователя, но так как ВИЧ, наряду с психическими и поведенческими расстройствами представляют особую группу заболеваний (социально значимые и опасные), весь процесс обмена информацией между населением и поставщиками услуг соблюдает

принципы анонимности и конфиденциальности. Обмен информацией происходит в «реальном времени». Подраздел «Инновации» рассматривает, обладает ли система здравоохранения оптимальными ресурсами информационных технологий, лекарствами и медицинскими технологиями для предоставления услуг на местах. Сравнительный анализ показал, что инновации носят точечный характер. Где-то внесено новшество в диагностике, где-то в лечении, а в одной из инициатив в организации процесса. В инициативе Интеграция ПМСП с психиатрической и наркологической службами новшеств не выявлено. В целом, этот раздел является наименее развитым во всех инициативах. Раздел «Результаты» представляет собой вклад инициативы в развитие предоставления услуг здравоохранения на сегодняшний день. Он направлен на то, чтобы понять, какие изменения произошли после реализации инициативы. Сравнительный анализ данного раздела показал, что все инициативы начаты в разных годах. Они активно стали развиваться в последние 2-3 года, соответственно, достаточно сложно говорить о каких-то конкретных результатах. В краткосрочной оценке всех инициатив отмечается положительный эффект на качество предоставления услуг здравоохранения с началом инициатив.

Этот заключительный раздел под названием «Изменения в управлении» направлен на понимание роли тех, кто участвует в реализации инициативы на всех уровнях, где произойдут изменения. Сравнительный анализ показал, что во всех инициативах прослеживается поддержка государства на всех уровнях: Президент РК и МЗ РК – на макроуровне; организационные участники по специальностям – на мезо уровне и клинические участники – на микроуровне. Инициатива Интеграция ПМСП и фтизиатрической службы реализуется при поддержке проекта USAID TB CARE I и стратегии ВОЗ «End TB».

Подраздел «Инициирование изменений» повествует о событиях, которые предшествовали инициативе. Он описывает триггерные факторы инициативы. По данным проведённого нами сравнительного анализа стало ясно, что солидарная ответственность граждан за своё здоровье, выявление заболеваний и их профилактика – основные триггерные факторы начала всех инициатив.

Подраздел «Реализация» описывает процесс претворения в жизнь инициативы. Сравнительный анализ показал, что центром всех инициатив стали организации ПМСП. Предпринимаются усилия по приближению услуг здравоохранения к местам жизнедеятельности населения: распределение узких специалистов по районным поликлиникам, процесс передачи их штата, проведение скринингов и т.д.

Подраздел «Движение вперёд» описывает ожидаемые действия и будущие планы по укреплению и расширению инициативы. Сравнительный анализ показал, что каждая инициатива планирует своё развитие со-

гласно Дорожной карте и принципам дальнейшей интеграции с ПМСП.

Выводы

Таким образом, по результатам сравнительного анализа можно сделать вывод, что интеграция ПМСП и ОЗ проходит быстрыми темпами в последние 2-3 года, путём появления новых и развития существующих инициатив.

Проведённый нами анализ интервью позволил нам сделать следующие выводы:

1. Благодаря соблюдению иерархии нормативно-правовых актов (Постановление, ГПРЗ, Приказ и т.д.) и соблюдению их преемственности, создаются оптимальные условия для наиболее благоприятного внедрения инициатив.
2. Все инициативы направлены на повышение качества первичной, вторичной и третичной профилактики.
3. В результате проведённых преобразований, в рам-

ках каждой инициативы были внедрены новые услуги здравоохранения (например, для улучшения качества акушерско-гинекологической помощи создана трехуровневая интегрированная модель развития службы оказания медицинской помощи).

4. Все инициативы, каждая в своей области, приблизили оказание услуг здравоохранения населению РК.
5. Реабилитационно - оздоровительная программа «Оңалту» – единственная инициатива, которая находится в стадии разработки, её инициатором является частное лицо. Все остальные – функционируют в полном объёме, их разработчиками выступают государственные структуры.
6. По мнению ключевых информаторов, интеграционные процессы на уровне ПМСП могут быть признаны удовлетворительными. За счет соблюдения вертикальной интеграции имеются оптимальные условия для наиболее благоприятного внедрения инициатив.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Концепция модернизации первичной медико-санитарной помощи Республики Казахстан до 2030 года; 2014 год; стр. 3-4. Астана.
- 2 Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Первичная медико-санитарная помощь. Сегодня актуальнее, чем когда-либо. Всемирная организация здравоохранения. 2008 г., стр. 123, 124.
- 3 Nolte E, Pitchforth E. What is the evidence on the economic impacts of integrated care? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2014.
- 4 Stein V, Barbazza ES, Tello J, Kluge H. Towards people-centred health services delivery: a framework for action for the WHO European Region. Int J Integr Care. 2013; 13 (4).
- 5 A step-by-step guide for developing profiles on health services delivery transformations, WHO, January 2016.

REFERENCES

- 1 Konceptsiya modernizatsii pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshhi Respubliki Kazakhstan do 2030 goda; 2014 god; str. 3-4. Astana.
- 2 Doklad o sostoyanii zdravookhraneniya v mire. Pervichnaya mediko-sanitarnaya pomoshh'. Segodnya aktual'nee, chem kogda-libo. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraniya. 2008 g., str. 123, 124.
- 3 Nolte E, Pitchforth E. What is the evidence on the economic impacts of integrated care? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2014.
- 4 Stein V, Barbazza ES, Tello J, Kluge H. Towards people-centred health services delivery: a framework for action for the WHO European Region. Int J Integr Care. 2013; 13 (4).
- 5 A step-by-step guide for developing profiles on health services delivery transformations, WHO, January 2016.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Н.Б. Есимов – MBA, заведующий отделением, Республиканский научно-практический центр психического здоровья; +77022962888; nabi_es@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7827-5125>

Н.Т. Измаилова – д.м.н., профессор, Caspian University; +77015569328

Б.К. Есимов – д.б.н., ассоциированный профессор, Казахский национальный педагогический университет им. Абая; +77013381403

Д.С. Есимов – к.м.н., председатель правления, Казахстанский альянс медицинских организаций; +77018827722

Получена: 20 сентября / Принята: 7 октября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 54/53.086:582.657.24
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.90.42.020

А.Р. ИСМАГУЛОВА, Г.Т. ЖУМАШОВА, З.Б. САКИПОВА, Б.О. МИНБАЕВ, В.С. АН
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
г. Алматы, Республика Казахстан

МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЫРЬЯ ЩАВЕЛЯ ТЯНЬ-ШАНСКОГО (*RUMEX TIANSHANICUS LOSINSK.*)

Резюме. Макро- и микроскопический анализ являются основными методами идентификации лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Техника макроскопического анализа сводится к изучению внешнего вида ЛРС невооруженным глазом и с помощью лупы (10X) и найти в общей картине морфологических признаков специфичные, особенные, присущие исследуемому объекту, отличающие его от других. Микроскопический анализ основывается на изучении анатомической структуры растений и заключается в том, чтобы в общей картине анатомического строения различных органов и тканей отыскать характерные диагностические признаки, по которым изучаемый объект можно отличить от аналогичных частей другого растения.

Для анализа использовали лекарственное растение – щавель тяньшанский, собранный на территории Республики Казахстан. Макро- и микроскопический анализ проводили на свежем и высушенном материале.

В результате анализа определены морфологические особенности надземной и подземной частей щавеля тяньшанского; листьев, стеблей, плода и корневищ.

Для микроскопического анализа готовили препараты с поверхности листьев, плодов и корневищ щавеля тяньшанского, согласно статье Государственной Фармакопей Республики Казахстан (ГФ РК) «Техника микроскопического анализа».

Микроскопический анализ поперечного сечения листа показал, что клетки продолговатой и округлой формы без эпидермальных образований, соединены плотно и покрыты тонким слоем кутикулы. Стенки эпидермальных клеток слабо извилистые. Под верхним эпидермисом двумя рядами располагается столбчатый мезофилл, под ним расположены клетки губчатого мезофилла, который имеют рыхлую структуру. В центре листовой пластинки и по периферии меньшего диаметра располагаются коллатеральные, закрытые проводящие пучки.

Особенности строения листовой пластинки заключается в выраженности мезоморфных черт строения листовой пластинки. Представлены биометрические показатели листовой пластинки щавеля тяньшанского.

При поперечном срезе трёхгранного плода наблюдаются в центре зародыш семени, а по краям «крылышки» плода, плоды в виде трёхгранных орешков. При рассмотрении крылышек плода под микроскопом отмечено развитие жилок по центральной и периферической граням.

На поперечном срезе корневищ *Rumex tianschanicus* отмечена - первичная кора, переходящая в центральный цилиндр. В структуре первичной коры отмечаются крупные межклеточные пространства с зёрнами крахмала.

С помощью гистохимической реакции установлены содержания в корневищах *Rumex tianschanicus* антраценпроизводных, окрашиваемых раствором натрия гидроксида кирпично-красный цвет.

Полученные результаты будут использованы для разработки критериев контроля качества анализируемого вида сырья.

Ключевые слова: *Rumex tianschanicus*, макроскопический анализ, микроскопический анализ, диагностические признаки, гистохимические реакции, поперечный срез.

А.Р. Исмагулова, Г.Т. Жумашова, З.Б.

Сакипова, Б.О. Минбаев, В.С. Ан

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ТӘНШӘН ҚЫМЫЗДЫҒЫ (RUMEX TIANSHANICUS LOSINSK.) ШИКІЗАТЫН МАКРОСКОПИЯЛЫҚ ЖӘНЕ МИКРОСКОПИЯЛЫҚ ТАЛДАУ

Түйін: Макроскопиялық және микроскопиялық талдау дәрілік өсімдік шикізатын идентификациялаудың негізгі әдістері болып табылады.

Макроскопиялық талдау әдістемесі дәрілік өсімдік шикізатын сыртқы түрін, түсін көзбен және үлкейткіш әйнек (10X) көмегімен зерттеуге және жалпы зерттелетін объектіге тән, оны басқаларынан ажырата алатындай спецификалық, ерекше, морфологиялық белгілерін табуға негізделген.

Микроскопиялық талдау дәрілік өсімдік шикізатының анатомиялық құрылысын зерттеуге негізделген және зерттелетін объектінің басқа өсімдіктердің ұқсас бөліктерінен ажыратуға болатын диагностикалық белгілерін табудан тұрады.

Талдау үшін Қазақстан Республикасы аумағында жиналған дәрілік өсімдік – тәншән қымыздығының морфологиялық бөліктерін пайдаландық. Жас және кептірілген материалға макро- және микроскопиялық талдау жүргізілді.

Талдау нәтижесінде тәншән қымыздығының жер үсті және жер асты бөліктерінің: жапырақтары, сабақтары, жемістері және тамырсабақтарының морфологиялық ерекшеліктері анықталды. Микроскопиялық талдау үшін Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясының (ҚР МФ) «Микроскопиялық талдау әдістемесі» мақаласына сәйкес тәншән қымыздығының жапырақтары, жемістері мен тамырсабақтарынан беттік препараттар дайындалды.

Жапырақтың көлденең қимасын микроскопиялық талдау жасушалардың эпидермиялық түзілістерсіз, ұзынша және дөңгелектенген формалы екендігін, бір-бірімен тығыз байланысқанын және жұқа кутикула қабатымен жабылғанын көрсетті. Эпидермис жасушаларының қабырғалары аздап иректелген. Жоғарғы эпидермистің астында екі қатарлы бағаналы мезофилл, оның астында борпылдақ құрылымы бар губка тәрізді мезофилл жасушалары орналасқан. Жапырақ тақтасының ортасында және диаметрі кішірек периферияда коллатеральды, жабық өткізгіш шоқтар орналасқан.

Жапырақ тақтасының құрылымдық ерекшеліктері жапырақ тақтасының мезоморфтық құрылымдық ерекшеліктерінің басымдығында. Тәншән қымыздығы жапырақ тақтасының биометриялық көрсеткіштері анықталып, көрсетілген.

Үшбұрышты жемістің көлденең кесіндісінің ортасында тұқым эмбрионы, ал жемістің «қанаттарының» жиектерінде үшбұрышты жаңғақ түріндегі жемістер байқалады. Ұрықтың қанаттарын микроскоппен қарағанда орталық және шеткі беттердің бойында тармақталудың дамуы байқалады.

Rumex tianschanicus тамырсабақтарының көлденең кесіндісінде орталық цилиндрге өтетін алғашқы қабық байқалады. Алғашқы қабықтың құрылымында крахмал дәндері бар үлкен жасушааралық кеңістіктер байқалады.

Rumex tianschanicus тамырсабақтарында натрий гидроксиді ері-

A. Ismagulova, G. Zhumashova,

Z. Sakipova, B. Minbayev, V. An

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF RAW RUMEX TIANSHANICUS LOSINSK

Resume: For the analysis, we used a medicinal plant - Rumex tianschanicus, collected on the territory of the Republic of Kazakhstan. Macro- and microscopic analysis was carried out on fresh and dried material.

As a result of the analysis, the morphological features of the aboveground and underground parts of the Rumex tianschanicus were determined; leaves, stems, fruits and rhizomes.

For microscopic analysis, preparations were prepared from the surface of the leaves, fruits and rhizomes of the Rumex tianschanicus, according to the article of the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan (SP RK) "Technique of microscopic analysis".

Microscopic analysis of the leaf cross section showed that the cells are oblong and rounded without epidermal formations, connected tightly and covered with a thin cuticle layer. The walls of the epidermal cells are slightly sinuous. Under the upper epidermis there is a columnar mesophyll in two rows, below it are cells of a spongy mesophyll, which have a loose structure. In the center of the leaf blade and along the periphery of a smaller diameter, collateral, closed vascular bundles are located.

The structural features of the leaf blade lies in the severity of mesomorphic structural features of the leaf blade. The biometric indicators of the leaf blade of Rumex tianschanicus are presented.

In a transverse section of a triangular fruit, a seed embryo is observed in the center, and along the edges of the "wings" of the fruit, fruits in the form of triangular nuts. When examining the wings of the fetus under a microscope, the development of veins along the central and peripheral faces was noted.

On the transverse section of the rhizomes of Rumex tianschanicus, the primary bark is marked, passing into the central cylinder. Large intercellular spaces with grains of starch are noted in the structure of the primary cortex.

With the help of a histochemical reaction, the content of anthracene derivatives in the rhizomes, stained with a solution of sodium hydroxide brick-red, was established.

The results obtained will be used to develop criteria for quality control of the analyzed type of raw material.

Keywords: Rumex tianschanicus, macroscopic analysis, microscopic analysis, diagnostic features, histochemical reactions, cross section.

тіндісімен гистохимиялық реакцияның көмегімен кірпіш қызыл түске боялған антрацентуындыларының бар екендігі анықталды. Алынған нәтижелер талданатын шикізат түрінің сапасын бақылау критерийлерін езірлеу үшін пайдаланылады.

Түйінді сөздер: Rumex tianschanicus, макрокопиялық талдау, микрокопиялық талдау, диагностикалық ерекшеліктері, гистохимиялық реакциялар, көлденең кесінді.

Введение. Эколого-географические зоны и природные условия Казахстана оказывают влияние на формирование разнообразных фитоценологических групп. Причем количество эндемичных растений флоры Казахстана является фундаментом для научных исследований и способствует формированию вектора фармацевтической разработки новых потенциальных лекарственных средств (ЛС) в сторону растительных препаратов из отечественного сырья. Разработка ЛС на основе природных запасов является приоритетной задачей государственного значения.

Одним из перспективных объектов с разнообразным химическим составом являются растения рода щавель (*Rumex*), которые на территории Казахстана представлены 17 видами. Одним из перспективных видов является щавель тяньшанский (*Rumex tianschanicus* Losinsk.) из семейства Гречишных (*Polygonaceae*), который имеет давнюю историю применения в этнофармакологии Казахстана в качестве слабительного, противоглистного, кровоостанавливающего, желчегонного и витаминного средства [1, 2]. Данные о комплексном фармакогностическом анализе щавля тяньшанского в литературе отсутствуют. Следовательно, данный объект является перспективным с точки зрения научной новизны, а учитывая, что расширение номенклатуры растительного сырья, как источников фитосубстанций и растительных препаратов на их основе, является значимым направлением исследования, это в комплексе обуславливает практическую значимость. Следовательно, комплексное исследование *Rumex tianschanicus* Losinsk., произрастающего в Казахстане, для дальнейшей введения в официальную медицину является актуальным.

Одним из обязательных этапов комплексных фармакогностических исследований является изучение морфолого-анатомических признаков ЛРС, которые в дальнейшем используются для формирования раздела «Идентификация» в документе по стандартизации сырья.

Поэтому целью наших исследований было изучить морфолого-анатомическое строение щавля тяньшанского и установить отличительные диагностические признаки растений рода щавель.

Методы. Материалом для изучения служили живые растения, собранные из естественных мест произрастания на территории Казахстана и гербарные экземпляры. Сырье сушили методом естественной воздуш-

но-теневой сушки под навесами.

Макро- и микрокопический анализ проводили на свежем и высушенном материале. Для микрокопического анализа готовили препараты с поверхности и поперечные срезы листьев, плодов и корневищ щавеля тяньшанского, согласно статье ГФ РК «Техника микрокопического анализа» [3, 4].

Кусочки корневищ, которые были предварительно зафиксированы в смеси спирта, глицерина и воды в соотношении 1:1:1 помещали в пробирку, прибавляли 5% раствор натрия гидроксида Р и кипятили в течение 5-10 мин. Затем кусочки сырья тщательно промывали водой и помещали на предметное стекло в каплю раствора глицерина.

Кусочки листьев кипятили в растворе натрия гидроксида Р в течение 3-5 мин (до просветления), затем помещали на предметное стекло в каплю раствора глицерина, разделяли скальпелем или препаровальной иглой на две части, одну из них осторожно переворачивали и снимали эпидермис.

Объект для микроскопии накрывали покровным стеклом, слегка подогрели до удаления пузырьков воздуха и после охлаждения рассматривали под микроскопом сначала при малом, затем при большом увеличении.

Поперечные срезы были изготовлены с помощью микротомы с замораживающим устройством ОЛ-ЗСО (Инмедпром, Россия). Толщина анатомических срезов составляла 10-15 мкм. Для количественного анализа проведено измерение морфометрических показателей с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15 (при объективе х 10, увеличении х 40,10,7). Микрофотографии анатомических срезов были сделаны на микроскопе МС 300 (Micros, Австрия) с видеокамерой САМ V400/1.3М (jProbe, Япония).

При изготовлении и описании микропрепаратов использовались общепринятые в анатомии растений термины и подходы [5]. Описание морфологических признаков ЛРС выполнено в соответствии с требованиями ГФ РК [3, 4].

Для обнаружения антраценпроизводных (типичной группы БАВ подземных органов представителей семейства Гречишных) в тканях подземных органов растения использовали гистохимическую реакцию с раствором гидроксида натрия.

Результаты и обсуждение.

Морфологическое изучение. Щавель тяньшанский

представляет собой многолетнее травянистое растение. Стебель толстый, крепкий, полый, крупно-бороздчатый, до 1,5 м высотой, ветвящийся. Листья 17-25 см длиной и до 15 см шириной, широко-яйцевидные, со слегка заостренной верхушкой, при основании округло-сердцевидные, по краю волнистые. Листовая пластинка с выдающимися жилками, сизоватая, слегка желтоватая или светло-зелёная (рисунок 1А). Черешки встречаются короткие и длинные, сверху плоские, снизу килеватые (рисунок 1Б). Плодоножки тонкие, кверху воронковидно расширенные, разной длины, в 1,5-2 раза превышающие длину плода, сочленяющиеся при основании. Доли околоцветника при плодах 6-8 мм шириной и 6-7 мм длиной, сердцевидные, с заостренной верхушкой, по краю неровные, одна из долей несёт довольно крупный, овальный желвачок, остальные с неразвитыми желвачками (рисунок 1Г, 1Д). Плоды в виде трёхгранных орешков 2-2,5 мм длиной, 1-1,2 мм шириной на тонких плодоножках. По краям волнистых граней находятся тонкие, округло-продолго-

ватые выросты (рисунок 2А). Орешки остроконечные, от светло- до тёмно-коричневых, слегка блестящие на свету. В центре плода находится зародыш семени. Диаметр зародыша - 32.802 мкм. Общий диаметр орешка с гранями - 72.489 мкм (рисунок 2Б).

Анатомическое изучение.

Микроскопия подов. При микроскопическом анализе «крылышек» плода отмечено развитие жилок по центральной и периферической граням (рисунок 3).

Микроскопия листа. Лист в поперечном сечении имеет однослойный эпидермис, состоящий из клеток продолговатой и округлой формы без эпидермальных образований. Клетки эпидермиса соединены плотно и покрыты тонким слоем кутикулы. Стенки эпидермальных клеток слабо извилистые. Под верхним эпидермисом располагается столбчатый мезофилл в 2 ряда, клетки губчатого мезофилла расположены под столбчатым мезофиллом и имеют рыхлую структуру. Клетки мелкие с многочисленными межклетниками, заполненными воздухом, вытянутые.

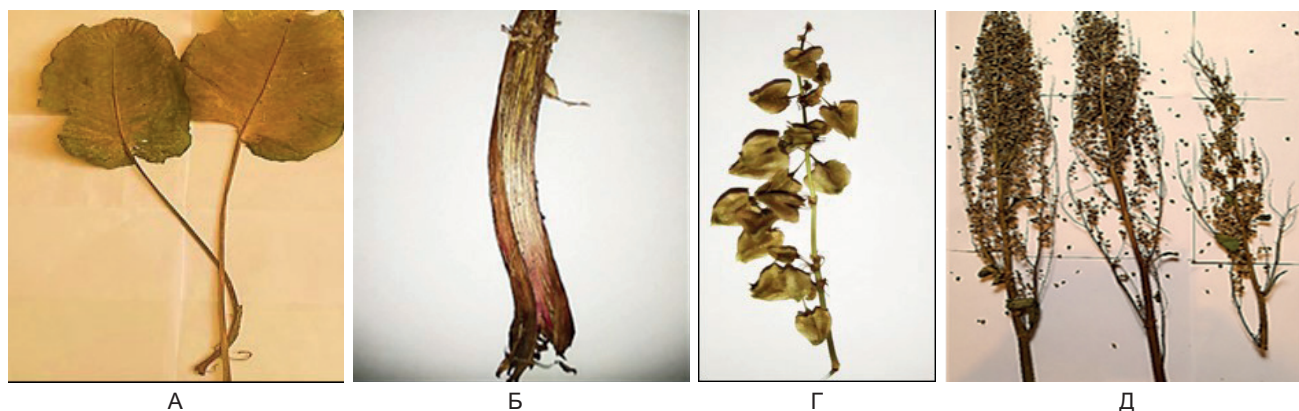


Рисунок 1 – Морфология *Rumex tianschanicus*: А - листья с черешками; Б - основание черешка листа; Г - расположение плодиков на плодоножке; Д - расположение плодов на стебле



Рисунок 2 - Внешний вид плодов *Rumex tianschanicus*: А – единичные плодики на плодоножке; Б – общий вид плодов-орешков

Проводящие пучки коллатеральные, закрытые, располагаются в центре листовой пластинки и по периферии меньшего диаметра. Проводящие пучки имеют тонкую обкладку, образованную из склеренхимных клеток. Особенности строения листовой пластинки заключается в слабой выраженности ксероморфных черт строения у растений. Наибольшее количество анатомических признаков, свидетельствует о мезоморфном строении листовой пластинки (рисунок 4).

По результатам изучения анатомо-диагностических признаков листа были рассчитаны биометрические данные листовой пластинки, которые представлены в таблице 1.

Основываясь на результатах таблицы 1, следует отметить, что толщина нижнего и верхнего эпидермиса у щавеля тяньшанского отличается. Так, толщина верхнего эпидермиса в среднем составляет 0.436 мкм, а нижнего эпидермиса 0.241 мкм, в два раза мень-

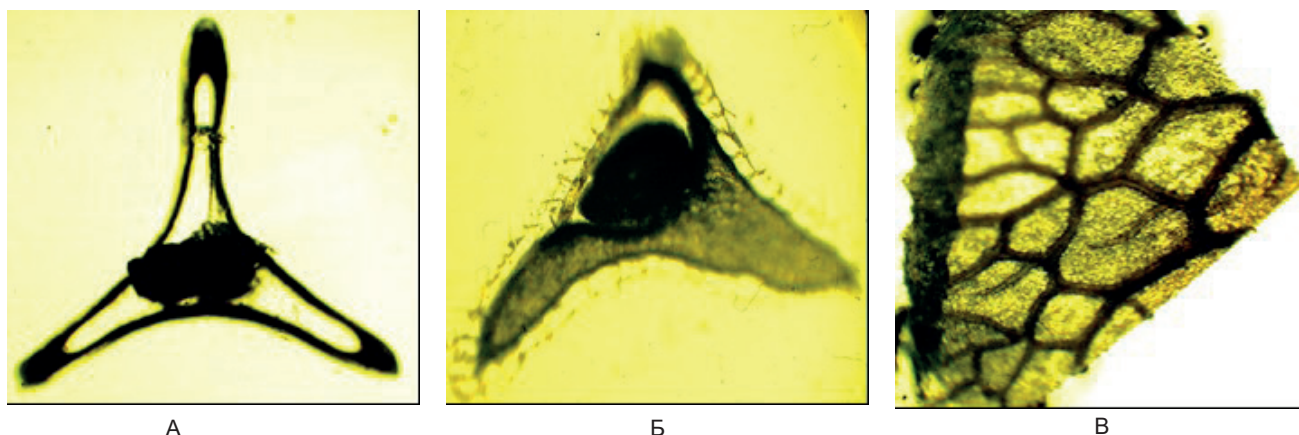


Рисунок 3 – Микроскопия плодов *Rumex tianschanicus*: А – поперечный срез плода; Б, В- препарат с поверхности плода

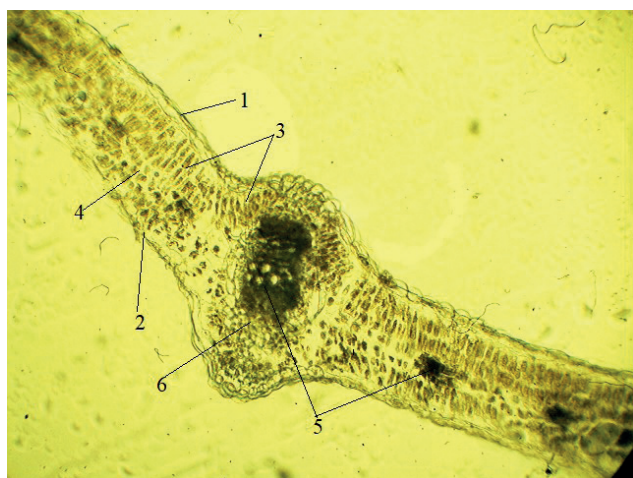


Рисунок 4 – Поперечный срез листа *Rumex tianschanicus* (x100): 1 – верхний эпидермис, 2 – нижний эпидермис, 3- столбчатый мезофилл, 4 - губчатый мезофилл, 5- проводящие пучки, 6 – склеренхимная обкладка проводящего пучка

ше. Толщина листовой пластинки – 20.342 мкм. Толщина столбчатого мезофилла - 9.701 мкм - незначительно отличается от толщины губчатого мезофилла – 9.036 мкм.

Микроскопия корневищ. На рисунке 5 представлены поперечный срезы корневища *Rumex tianschanicus*. Отмечена первичная кора, переходящая в центральный цилиндр. В структурах первичной коры виды крупные межклеточные пространства с зёрнами крахмала. С помощью гистохимической реакции с раствором гидроксида натрия на в корневищах щавеля тяньшанского были идентифицированы антраценпроизводные, о чём свидетельствует окраска интенсивно красного цвет. Антрацентпроизводные не имеют четкой локализации в отдельных тканях или структурных элементах корневища. Учитывая, что окрасилась вся поверхность поперечного среза, можно предположить растворение данных соединений в клеточном содержимом всех тканей корневища.

Таблица 1 – Биометрические показатели листовой пластинки щавеля тяньшанского

Толщина листовой пластинки, мкм	Толщина столбчатого мезофилла, мкм	Толщина губчатого мезофилла, мкм	Толщина нижнего эпидермиса, мкм	Толщина верхнего эпидермиса, мкм
20.342	9.901	8.828	0.180	0.480
20.360	9.863	9.630	0.304	0.397
19.987	8.886	8.511	0.196	0.329
20.031	10.014	8.906	0.225	0.465
20.265	9.842	9.307	0.300	0.507
20.197	9.701	9.036	0.241	0.436

Выводы. Проведено изучение морфолого-анатомических диагностических особенностей листьев, плода и корневищ щавеля тяньшанского. Установлены отличительные признаки, которые позволяют отличить щавель тяньшанский от других представителей этого рода.

Данные исследования выполнены впервые и дают возможность специфично диагностировать щавель тяньшанский и в дальнейшем использовать полученные данные для формирования раздела «Идентификация» фармакопейной статьи или стандарта качества предприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Федоров А.А. Растительные ресурсы СССР. – Л.: Наука.1985;5: 277-290.
- 2 Grudzinskaya L.M., Gemedzhieva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova Zh.Zh. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. – Алматы.2014; 200.
- 3 Государственная фармакопея Республики Казахстан // в 3 т. – Алматы: Жибек жолы, 2008;3:872.
- 4 Государственная фармакопея Республики Казахстан // в 3 т. – Алматы: Жибек жолы, 2009;2:804.
- 5 Жумашова Г.Т., Сакипова З.Б., Кыслишенко В.С., Новосел Е.Н., Курбатова Н.В., Алдасугурова Ч. Ж. Фармакогностический анализ корней ревеня сердцевидного (*Rheum cordatum* Losinsk.), Вестник КазНМУ, №1. 2020г; 521-524.

REFERENCES

- 1 Fedorov A.A. Plant resources of the USSR. - L.: Science.1985;5:277-290.
- 2 Grudzinskaya L.M., Gemedzhieva N.G., Nelina N.V., Karzhaubekova Zh.Zh. Annotated list of medicinal plants in Kazakhstan. Reference work. Almaty, 2014;200.
- 3 The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol.3. Almaty:Zhibek Zholy.2008;872.
- 4 The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol.2. Almaty:Zhibek Zholy.2009;804.
- 5 Zhumashova G.T., Sakipova Z.B., Kyslishenko B.S, Novosel E.N., Kurbatova N.B., Aldasugurova Sh. Zh. Pharmacognostic analysis of rhubarb roots (*Rheum cordatum* Losinsk.).Vestnik Kaznmu.2020;1:521-524.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах:

Исмагулова А.Р., докторант специальности технология фармацевтического производства КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова aisulu111@mail.ru

Жумашова Г.Т., PhD, доцент, заведующая кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова g.zhumashova@mail.ru, ORCID – 0000-0002-5997-0584

Сакипова З.Б., д.фарм.н., профессор, декан Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова sakipova.z@kaznmu.kz

Минбаев Б.О., к.х.н., ассоциированный профессор, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, заведующий Научно-практической контрольно-аналитической лаборатории химии и фармакогнозии, minbayev.b@kaznmu.kz

Ан В.С., магистр, ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, vova-an96@mail.ru.

Received: 5 September 2022/ Accepted: 23 September 2022/ Published online: 25 October 2022

UDC: 615.32:582.663

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.81.56.022

A.M. KANTUREYEVA, M.M. MUKHAMEJANOVA, G.O. USTENOVA

Asfendiyarov Kazakh National medical university, Department of pharmaceutical technology, Almaty, Kazakhstan

DETERMINATION OF PHARMACO-TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF RAW MATERIALS OF CERATOCARPUS ARENARIUS L.

Resume: The search for new plant sources of biologically active substances among the wild flora species of Kazakhstan, widely used in folk medicine, is one of the important tasks of modern pharmaceutical science and practice. Innovative technologies, new approaches to the creation of medicines, the combination of classical technological techniques with the latest trends makes pharmaceutical production a direction with positive dynamics of development. But along with the appearance of new synthetic drugs, as well as biotechnological products, the use of plant raw materials for the production of medicines remains relevant. One of the main stages is the study of the technological parameters of raw materials, which make it possible to optimize the technology, and the determination of the amount of extractive substances allows the selection of extraction parameters and is one of the criteria for the quality of raw materials, according to the requirements of pharmacopoeias. The article presents the results of a study to determine the technological parameters (specific gravity, bulk mass, volume mass, porosity, fenestration, free volume of the raw material layer and solvent absorption coefficient) of raw materials in the form of a sand horn of *Ceratocarpus arenarius* L. A comparative study of the dependence of the yield of extractive substances on the degree of grinding of raw materials showed the optimal size of 3 -5 mm. The obtained data allow us to predict the optimal extraction method and the choice of a suitable extractant, thereby increasing the efficiency of the extraction technology. The results of the study will be used in the development of technology for the production of medicinal plant raw materials and the preparation of regulatory documents.

Keywords: *Ceratocarpus arenarius* L., technological parameters, specific gravity, bulk mass, volume mass, porosity, fenestration, free volume of the raw material layer, solvent absorption coefficient.

А.М. Кантуреева, М.М. Мухамеджанова, Г.О. Устенова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Фармацевтикалық технология кафедрасы, Алматы, Қазақстан

ҚҰМ ЕБЕЛЕК (CERATOCARPUS ARENARIUS L.) ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ПАРАМЕТРЛЕРІН АНЫҚТАУ

Түйін: Халық медицинасында кеңінен қолданылатын Қазақстанның жабайы флора түрлері арасында биологиялық белсенді заттардың жаңа өсімдік көздерін іздеу қазіргі заманғы фармацевтикалық ғылым мен практиканың маңызды міндеттерінің бірі болып табылады. Инновациялық технологиялар, дәрілік препараттарды жасаудың жаңа тәсілдері, классикалық технологиялық тәсілдердің жаңа үрдістермен үйлесуі фармацевтикалық өндірісті дамудың оң серпіні бар бағытқа айналдырады. Бірақ жаңа синтетикалық препараттардың, сондай-ақ биотехнологиялық өнімдердің пайда болуымен қатар дәрілік заттарды алу үшін өсімдік шикізатын пайдалану өзекті болып қалуда. Негізгі кезеңдердің бірі - технологияны оңтайландыруға мүмкіндік беретін шикізаттың технологиялық параметрлерін зерттеу, ал экстрактивті заттардың мөлшерін анықтау экстракция параметрлерін таңдау

А.М.Кантуреева, М.М.Мухамеджанова, Г.О.Устенова

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Асфендиярова, Кафедра фармацевтической технологии, Алматы, Казахстан

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЫРЬЯ РОГАЧА ПЕСЧАНОГО (CERATOCARPUS ARENARIUS L.)

Резюме: Поиск новых растительных источников биологически активных веществ среди дикорастущих видов флоры Казахстана, широко используемых в народной медицине, является одной из важных задач современной фармацевтической науки и практики. Инновационные технологии, новые подходы к созданию лекарственных препаратов, сочетание классических технологических приемов с новейшими тенденциями делает фармацевтическое производство направлением с позитивной динамикой развития. Но наряду с появлением новых синтетических препаратов, а также биотехнологической продукции остается актуальным использование растительного сырья для получения лекарственных средств. Одним из основных этапов является изучение технологических параметров сырья, которые дают возможность оптимизировать технологию, а определение сум-

ға мүмкіндік береді және фармакопея талаптарына сәйкес шикізат сапасының критерийлерінің бірі болып табылады. Мақалада *Ceratocarpus arenarius* L. түріндегі шикізаттың технологиялық параметрлерін (нақты массасы, сусымалы массасы, көлемдік массасы, кеуектілігі, кеуектілігі, шикізат қабатының бос көлемі және еріткіштердің сіңу коэффициенті) анықтау бойынша зерттеу нәтижелері келтірілген. Экстрактивті заттардың шығымының шикізатты ұнтақтау дәрежесіне тәуелділігін салыстырмалы зерттеу 3-5 мм оңтайлы өлшемді көрсетті. Алынған мәліметтер экстракцияның оңтайлы әдісін болжауға және қолайлы экстрагентті таңдауға мүмкіндік береді, осылайша экстракция технологиясының тиімділігін арттырады.

Зерттеу нәтижелері дәрілік өсімдік шикізатын өндіру технологиясын әзірлеуде және нормативтік құжаттарды құрастыруда пайдаланылатын болады.

Түйінді сөздер: *Ceratocarpus arenarius* L., технологиялық параметрлер, нақты масса, сусымалы масса, көлемдік масса, кеуектілік, кебектілік, шикізат қабатының бос көлемі, еріткіштердің сіңу коэффициенті.

Introduction. The flora and vegetation of Kazakhstan are unique, consisting of wild, weed and cultivated plants, the differences between which are not always clear enough. Wild plants in their distribution are associated with territories that are not disturbed or slightly disturbed by human economic activity. They are stable and long-term components of natural phytocenoses, the composition and structure of which depend on the external environment and on the history of flora formation. Weed and cultivated plant species originated from wild plants. The latter differ from wild and weed plants in that they are the product of artificial selection, conscious and directed human activity. Weeds populate territories where wild plants have been completely or partially destroyed as a result of human economic activity [1]. Habitats and ecological features that differ from the original ones are formed. The sand horn is a poorly studied plant that belongs to the haze family and is associated with malicious garden weeds and ruderal plants, which are very difficult to fight.

The introduction of new types of medicinal plant raw materials into the practice of domestic healthcare, which have a wide range of pharmacological effects, is always promising and relevant.

To determine the rational technology for obtaining medicinal products of plant origin, an important element of the study of medicinal products is the establishment of technological parameters: specific gravity, bulk mass, porosity, the number of cavities between particles, the free volume of the raw material layer and the solvent absorption coefficient [2].

The purpose of the study. Establishment of the main technological parameters of the sand horn grass for further development of the technology for obtaining extracts from them.

Objectives of the study. Study of technological and phar-

macopoeial parameters, comparative analysis of the yield of extractive substances, definition of pharmacopoeial quality criteria for raw materials. The material of the study is the aboveground part of the sand horn (*Ceratocarpus arenarius* L.), which was collected in July 2020 in the Almaty region during its flowering phase. The degree of grinding was 3-5 mm (Figure 1). The determination was carried out with 5 samples. The study was conducted in the scientific and practical control and analytical laboratory of chemistry and pharmacognosy in the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov [2,3]. Specific gravity (d_s , g / cm³) is the quotient of the mass of absolutely crushed dry raw materials to the volume occupied by vegetable raw materials. To determine the specific gravity, about 5.0 g (exact weight) is placed in a pycnometer with a volume of 100 ml, then the raw material is filled with purified water for 2/3 of the volume and kept for 1.5-2 hours in a boiling water bath. During the procedure, it is necessary to mix everything to remove air from the raw material. After the procedure, the pycnometer is cooled to 20 ° C, its volume is brought to the mark with purified water. Determine the mass of the pycnometer with water and raw materials. Before conducting the experiment, the mass of the pycnometer with water is determined. The calculation of the specific mass is carried out according to the following formula:

Ключевые слова: *Ceratocarpus arenarius* L., технологические параметры, удельная масса, насыпная масса, объемная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, коэффициент поглощения растворителей.

macopoeial parameters, comparative analysis of the yield of extractive substances, definition of pharmacopoeial quality criteria for raw materials.

Materials and methods of researchThe material of the study is the aboveground part of the sand horn (*Ceratocarpus arenarius* L.), which was collected in July 2020 in the Almaty region during its flowering phase. The degree of grinding was 3-5 mm (Figure 1). The determination was carried out with 5 samples. The study was conducted in the scientific and practical control and analytical laboratory of chemistry and pharmacognosy in the Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov [2,3]. Specific gravity (d_s , g / cm³) is the quotient of the mass of absolutely crushed dry raw materials to the volume occupied by vegetable raw materials. To determine the specific gravity, about 5.0 g (exact weight) is placed in a pycnometer with a volume of 100 ml, then the raw material is filled with purified water for 2/3 of the volume and kept for 1.5-2 hours in a boiling water bath. During the procedure, it is necessary to mix everything to remove air from the raw material. After the procedure, the pycnometer is cooled to 20 ° C, its volume is brought to the mark with purified water. Determine the mass of the pycnometer with water and raw materials. Before conducting the experiment, the mass of the pycnometer with water is determined. The calculation of the specific mass is carried out according to the following formula:

$$d_s = P \cdot d_j / P+G-F,$$

where:

P is the mass of absolutely dry raw materials (g); G is the mass of a pycnometer filled with water (g); F is the mass of a pycnometer filled with water and raw materials(g); d_j is the specific mass of water (g/ cm³) ($d_j=0.9982$,g/ cm³) [3].



A



B

Figure 1 - a) appearance of the sand horn, b) crushed medicinal plant raw materials

Bulk mass ($d_b, g / cm^3$) – the ratio of the mass of crushed raw materials at natural humidity to the total volume occupied by the raw material. To measure the bulk mass, crushed raw materials are placed in a measuring cylinder, slightly shaken to level the layer on the surface and determine the full volume that the raw material occupies, and then it is weighed. Formula for calculating the bulk weight (g / cm^3):

$$d_b = P_c / V_c,$$

where:

P_c is the mass of crushed raw materials measured at a certain humidity (g);

V_c is the volume occupied by the raw material (cm^3).

Volume mass ($d_v, g / cm^3$) – the ratio of crushed raw materials, which are pre-weighed at a certain humidity, to the total volume of raw materials, including pores, cracks and capillaries filled with air. To calculate the volume mass of about 10.0 g (exact weight), the raw materials are quickly placed in a measuring cylinder with purified water and the volume is determined. The volume occupied by the raw material is measured by the difference in the measuring cylinder. Formula for calculating the volume mass (g / cm^3):

$$d_v = P_v / V_v,$$

where:

P_v is the mass of crushed raw materials when measured under conditions with a certain humidity (g);

V_v is the volume occupied by the raw material (cm^3).

Porosity (P_s) is the amount of voids inside the plant tissue. The porosity is calculated based on the partial difference between the specific and volumetric mass and the specific mass. Formula for calculating porosity:

$$P_s = d_s - d_v / d_s,$$

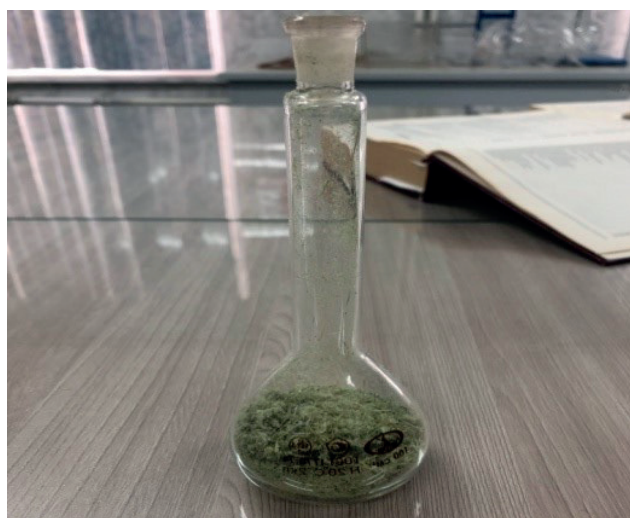


Figure 2 – raw material 5.0 g (exact weight) placed in a pycnometer with a volume of 100 ml



Figure 3 – raw material 10.0 g (exact weight) placed in the cylinder

where:

dy is the specific mass of raw materials (g/cm³);

do is the volume mass of raw materials (g/ cm³).

Fenestration (Pf) – the amount of voids between the pieces of crushed material. The porosity value is calculated by the ratio of the difference between the bulk mass and the bulk mass to the bulk mass.

$$P_f = d_v - d_b / d_v,$$

where:

do is the bulk mass of raw materials (g/cm³);

db is the bulk mass of raw materials (g/ cm³).

The free volume of the raw material layer (V) is the relative volume of voids in a unit of the raw material layer. The quotient of the difference between the specific and bulk mass and the specific mass. Formula for calculating the free volume of the raw material layer:

$$V = d_s - d_b / d_s,$$

where:

dy is the specific mass of raw materials (g /cm³);

dh is the bulk mass of raw materials (g/ cm³) [4].

The extractant absorption coefficient (X, ml/g) is the amount of solvent that fills the air cavities in the raw material, vacuoles, intercellular pores and is not extracted from the meal. To determine the absorption coefficients of extractants, about 5.0 g (exact weight) of crushed raw materials, weighed with an accuracy of ±0.01 g, is placed in a measuring cylinder and filled with a known volume of extractant [water, alcohol-water solutions 40, 70, 90% (by volume)] so that the raw material is completely covered

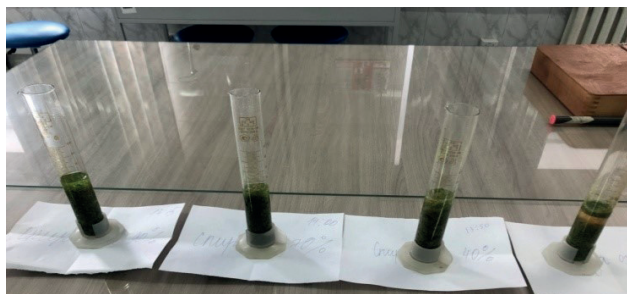


Figure 4 – raw materials filled with extractants in the form of water, alcohol-water solutions 40, 70, 90%

with the solvent, and left for several hours. After that, the raw material is filtered through a paper filter. The resulting filtrate is placed in the next measuring cylinder and its volume is measured. Formula for calculating the extractant absorption coefficients (X, ml/g):

$$X = V - V_1 / P,$$

where:

V is the volume of the extractant filling the raw material (ml);

V1 is the volume of the extractant remaining after absorption of the extractant by the raw material (ml);

P is the mass of the crushed raw material (g) [5].

Results and discussions.

The results of studying the technological parameters of the raw materials of the sand horn are shown in Table 1 and Table 2.

As can be seen from Table 2, the maximum yield of the sum of extractive substances (78.32%) is observed with ethyl alcohol at a concentration of 70% with a degree of

Table 1 - Technological parameters of raw materials *Ceratocarpus arenarius* L.

№	Specific gravity, g / cm ³	Bulk mass, g / cm ³	Volume mass, g / cm ³	Porosity	Fenestration	Free volume of raw materials
1	0,5956	0,0796	0,2703	0,5418	0,7055	0,8651
2	0,6025	0,0795	0,2704	0,5493	0,706	0,8675
3	0,5978	0,0797	0,2705	0,5415	0,7054	0,8649
4	0,5863	0,0796	0,2704	0,5337	0,7056	0,8628
5	0,6045	0,0795	0,2705	0,5492	0,7061	0,8675
Хср	0,5923	0,0796	0,2704	0,5432	0,7056	0,8655

Table 2 - Comparative analysis of the yield of the sum of extractive substances from raw materials

Extractant absorption coefficients, m3/kg	yield (%)
Purified water	35,78
40% ethanol	59,01
70% ethanol	78,32
90% ethanol	62,23

grinding of raw materials of 0.001- 0.003 m. An increase in the particle size to 0.005-0.007 m shows a decrease in the yield of extractive substances (59.01%).

Conclusion

1. As a result of research numerical values of technological parameters of raw materials: bulk weight, specific weight, volume weight, porosity, free volume of a layer of raw materials are established. Absorption coefficients of the extractant have been determined: ethyl alcohol in concentrations of 40%, 70%, 90%.

2. A comparative analysis of the yield of extractive substances from raw materials by various solvents (ethyl alcohol in concentrations 40%, 70%, 90%) and it was found that the largest amount of extractive substances (78.32%) is extracted with ethyl alcohol at a concentration of 70%.

3. Pharmacopoeial criteria for the quality of raw materials are determined: the numerical values of the raw material quality indicators meet the requirements of the Pharmacopoeia Kazakhstan and were included in the development of the raw material quality specification.

REFERENCES

1 Zhumashova G. T., Sayakova G. M., Gemedzhieva N. G., Bekezhanova T. S. (2016) Study of technological and some pharmacopoeial characteristics of medicinal plant raw materials - rhizomes of Tatar rhubarb. (Vestn. KazNMU) Izuchenie technologicheskikh b nekotorych farmacopeinykh haracteristik lecarstvennogo rastitel'nogo syr'ya - comevish' revenya tatarskogo [Vestn. KazNMU]. 1: 531-4 (in Russ).
 2 E. I. Demidova (2016) Pharmacognostic study of non-pharmacopoeial medicinal plants: common pomegranate and pharmacy ginger. (Smolensk Medical Almanac) Pharmacognosticheskoe izuchenie neparmacopeinykh lecarstvennykh rastenii: granata obyknovennogo I imbirya aptechnogo [Smolensk Medical Almanac]. No. 1. pp. 78-81(in Russ).
 3 Plantarium plant determinant. URL: <http://www.plantarium.ru/page/view/item/3710.html> (accessed 15.09.2021).
 4 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan Vol.1 (2009) Almaty: Publishing House "Zhibek Zholy". 585 p. (in Russ).
 5 State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Vol. 2 (2009) - Almaty : Publishing House "Zhibek Zholy". 804 p. (in Russ).

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Corresponding authors:

A.M. Kantureyeva – lector of the Department of Pharmaceutical technology

ORCID ID: 0000-0001-7080-6227, +77024725897, aigera_2106@mail.ru

M.M. Mukhamejanova – master's of pharmaceutical manufacturing technology, +77075937475, akmakosik@mail.ru

G.O. Ustenova – Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor
 ORCID ID: 0000-0003-2961-5730, +77073072174, ustenova@list.ru

Алынды: 23 қыркүйек 2022 / Қабылданды: 7 қазан 2022 / Онлайн жарияланды: 25 қазан 2022
УДК: 61:615.3:615.32
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.50.80.023

М.И. ТЛЕУБАЕВА, У.М.ДАТХАЕВ, Д.Н.ЖҰМАБЕК

*С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан*

PORTULACA OLERACEA L. ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНАН УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ЖӘНЕ МИКРОТОЛҚЫНДЫ ЭКСТРАКТЫНЫҢ ҰТЫМДЫ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСА

Түйін: Өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді қосылыстарды сығындылаудың заманауи технологиялары классикалық экстракция әдістерімен салыстырғанда биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) сығындылануын едәуір арттырады. Сондықтан, жоғары энергиялы микротолқынды және ультрадыбыстық экстракция әдістерін қолдану үлкен қызығушылық тудыруда. Зерттеу нысаны - дәстүрлі медицинада қолданылатын кең таралған бір жылдық дәрілік өсімдік бақша қараот (*Portulaca oleraceae* L., *Portulacaceae* тұқымдасы). Осыған дейінгі біздің жүргізген зерттеулер нәтижесінде алғаш рет *Portulaca oleracea* L. өсімдігінің жер үсті бөліктерінен критикаға дейінгі көмірқышқылды экстракты алынды, компоненттік құрамы зерттелді. *Portulaca oleracea* көмірқышқылды экстрактының құрамында негізгі қосылыстар тритерпеноидтар, фитостеролдар, қанықпаған май қышқылдары, қаныққан май қышқылдары анықталды, микробқа қарсы белсенділігі және антиоксиданттық қасиеті белгіленді.

Бірақ, көмірқышқылды экстракция көп мөлшерде майда еритін заттарды сығындылауға мүмкіндік береді, ал гидрофильді фракция іс жүзінде сығындыланбайды.

Сондықтан, *Portulaca oleracea* спиртті және сулы сығындылары құрамында қосылыстардың әртүрлі класына жататын биологиялық белсенді заттардың болуына байланысты, полярлы экстрагент қатысында ультрадыбысты және микротолқынды экстракция әдістерін қолдану өзекті болып табылады.

Түйінді сөздер: *Portulaca oleracea* L., ультрадыбыстық, микротолқынды экстракция, фитосубстанция, ұтымды технология.

М.И. Тлеубаева, У.М.Датхаев, Д.Н.Жұмабек

*1Казхаский национальный медицинский университет
им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан*

M.I. Tleubayeva, U.M. Datkhayev, D.N.Zhumabek

*1S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University,
Almaty city, Kazakhstan*

**РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ
УЛЬТРАЗВУКОВОГО И МИКРОВОЛНОВОГО
ЭКСТРАКТА ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ PORTULACA OLERACEA L.**

**DEVELOPMENT OF A RATIONAL TECHNOLOGY FOR
ULTRASONIC AND MICROWAVE EXTRACT FROM MEDICINAL
PLANT MATERIALS PORTULACA OLERACEA L.**

Резюме: Современные технологии экстракции биологически активных соединений (БАВ) из лекарственного растительного сырья значительно увеличивают извлечение биологически активных веществ (БАВ) по сравнению классическими методами экстракции. Поэтому большой интерес представляет использование методов высокоэнергетической микроволновой и ультразвуковой экстракции. Предметом исследования является широко распространенное однолетнее лекарственное растение портулак огородный (*Portulaca oleraceae* L., *Portulacaceae* тұқымдасы) используемое в народной медицине с древних времен. В результате наших предыдущих исследований впервые получен углекислотный экстракт из надземных частей *Portulaca oleraceae* L., изучен компонентный состав. Определены основные соединения тритерпеноиды, фитостеролы, ненасыщенные жирные

Resume: Modern technologies of extraction of biologically active compounds from medicinal plant raw materials significantly increase the extraction of biologically active substances (BAS) compared to classical extraction methods. Therefore, the use of high-energy microwave and ultrasonic extraction methods is of great interest. The subject of the study is a widespread annual medicinal plant common Purslane (*Portulaca oleaceae* L., family *Portulacaceae*) used in folk medicine since ancient times. As a result of our previous studies, a carbon dioxide extract was obtained for the first time from the aboveground parts of *Portulaca oleaceae* L., the component composition was studied. The main compounds triterpenoids, phytosterols, unsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids were determined, antimicrobial activity and antioxidant properties of the carbon dioxide extract of *Portulaca oleaceae* were established. On the one hand, carbon dioxide extraction allows you to extract a large

кислоты, полинасыщенные жирные кислоты, установлены антимикробная активность и антиоксидантные свойства углекислотного экстракта *Portulaca oleracea*.

Однако, углекислотная экстракция позволяет извлечь большое количество жирорастворимых веществ, тогда как гидрофильная фракция практически не извлекается.

Поэтому в связи с наличием в спиртовых и водных экстрактах *Portulaca oleracea* биологически активных веществ, относящихся к разным классам соединений, актуально использование методов ультразвуковых и микроволновых методов экстракции в присутствии полярных экстрагентов.

Ключевые слова: *Portulaca oleracea* L., ультразвуковая, микроволновая экстракция, фитосубстанция, рациональная технология.

Кіріспе

Фармакологиялық белсенді қосылыстардың негізгі көздерінің бірі жануар және өсімдік тектес табиғи шикізат болып табылады. Биологиялық белсенді заттар табиғи шикізаттан экстрактивті әдістердің көмегімен алынады. Сондықтан әртүрлі жағдайда жүретін экстракция үрдісін және оның қарқындылығын зерттеудің маңызы зор. Экстракциялау әдістері әртүрлі, сондықтан қойылған міндеттерге байланысты әрқайсысының өзіне тән артықшылықтары мен кемшіліктері бар екендігін ескеру қажет. Өкінішке орай, экстракцияның дәстүрлі әдістерінің тиімділігі төмен, көп еңбектенуді, әрі ұзақ уақытты қажет етеді [1].

Өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) сығындылаудың заманауи технологиялары экстракция үрдістерін оңтайландыруға бағытталған, ол өнімнің максималды шығымын қамтамасыз ету мақсатындағы жағдайларды таңдаудан, экстракциялау уақытын қысқартудан, өнімнің өзіндік құнын төмендетуден тұрады. Бұл мақсаттар үшін ультрадыбыстық, электр өрісі (еріткіш ретінде диэлектрик қолданылады), инфракызыл жарық (тікелей қыздыруға қарағанда экстракция қоспасын қыздыру жеңілрек жүреді), микротолқынды сәулелену және жоғары қысымды экстракция (500 МПа дейін) сияқты әртүрлі физикалық әдістер жиі қолданылады. Мұндай технологиялар классикалық экстракция әдістерімен салыстырғанда дәрілік өсімдік шикізатынан (ДӨШ) биологиялық белсенді заттардың сығындылануын едәуір арттырады. Соңғы уақытта дәрілік өсімдік шикізатынан табиғи биобелсенді қосылыстарды сығындылау үшін жоғары энергиялы микротолқынды және ультрадыбыстық экстракция әдістерін қолдануға үлкен қызығушылық пайда болуда [2].

Зерттеу нысаны - дәстүрлі медицинада қолданылатын кең таралған бір жылдық дәрілік өсімдік бақша қараот (*Portulaca oleracea* L., *Portulacaceae* тұқымдасы). Бақша қараот өсімдігі биологиялық белсенді қосылыстардың болашағы зор көзі ретінде қарастырылады. *Portulaca oleracea* L. спиртті және сулы сығынды-

amount of fat-soluble substances, while the hydrophilic fraction is practically not extracted. Therefore, due to the presence of biologically active substances belonging to different classes of compounds in alcoholic and aqueous extracts of *Portulaca oleracea*, it is important to use ultrasonic and microwave extraction methods in the presence of polar extractants.

Key words: *Portulaca oleracea* L., ultrasonic, microwave extraction, phytosubstance, rational technology.

лары құрамында биологиялық белсенді қосылыстардың әр түрлі топтарының болуына байланысты антиоксидантты, нейропротекторлық, қабынуға қарсы, гастропротекторлық, гипогликемиялық, гепатопротекторлық, микробқа қарсы, антипиретикалық, сонымен қатар вирусқа қарсы және ісікке қарсы белсенділік сияқты фармакологиялық қасиеттердің кең спектріне ие [3]. Сондықтан, кешенді әсер ететін фармацевтикалық субстанциялар үшін бақша қараот өсімдігінің құрамындағы ББЗ толық бөліп алу өзекті болып табылады. Дәрілік өсімдік шикізатынан экстрагент фазасына ББЗ барынша көп мөлшерде сығындылануына қол жеткізу үшін, олардың өзіндік құрылымын сақтауға мүмкіндік беретін экстракциялаудың оңтайлы жағдайларын таңдау қажет. Құрғақ өсімдік материалдарынан биологиялық белсенді заттарды бөліп алу бірқатар қиындықтарды тудырады. ББЗ бір бөлігі жасуша протопластының ішінде болса, ал бір бөлігі жасуша қабырғаларында орналасады. Осыған байланысты өсімдік материалдарынан биологиялық белсенді заттарды бөліп алу кезінде экстрагент саңылаулардан өніп, жасуша ішіндегі биологиялық белсенді заттарды ерітіп қана қоймай, оларды жасуша қабырғасынан да сығындылауы қажет. Өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесін жоғарылату немесе сырттан әсер ету арқылы ББЗ экстрагентке сығындылану шығымын (ультрадыбысты қолдану) арттыруға болады [4, 5].

Сонымен қатар, биологиялық белсенді заттарды сығындылауда микротолқынды экстракцияны қолдану да бір қатар артықшылықтарға негізделген. Басқа әдістермен салыстырғанда экстракциялау тиімділігі мен жылдамдығы, сынамалар мен реагенттердің шағын көлемін пайдалану микротолқынды экстракцияның артықшылықтары болып табылады [6].

Маңызды компоненттердің сұйық фазаға максималды бөлініп шығуына қол жеткізу үшін, олардың өзіндік құрылымын сақтай отырып, шикізаттың табиғатына байланысты ультрадыбыстық өңдеудің жекелеген оңтайлы режимдерін таңдау қажет [1, 7]. Ультрадыбыстық және микротолқынды экстракциялау-

да өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды сығындылау үшін әртүрлі қатынастағы органикалық және сулы фазалардан тұратын күрделі экстрагенттер, сумен түрлі қатынаста араласқан органикалық еріткіштер этанол, метанол, ацетон және изопропанол кеңінен қолданылады. [2, 8].

Материалдар мен әдістер

Зерттеу жұмысы «С.Ж.Асфендиярова атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», КеАҚ және "әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті" КеАҚ базаларында орындалды.

Зерттеу объектісі ретінде 2022 жылы шілде айында Талас өзенінің алқабында (Жамбыл облысы, Оңтүстік Қазақстан) жаппай гүлдену кезеңінде жиналған бақша қараот (*Portulaca oleracea* L.) дәрілік өсімдігі қолданылды. Шикізатты жинау және дайындау құрғақ ауа райында жүргізілді. Өсімдік шикізатын кептіру жақсы желдетілетін бөлмеде, $+25\pm 5^\circ\text{C}$ температурада жүзеге асырылды, шикізаттың ылғалдылығы 10-12%-дан аспауы керек, қараңғы, құрғақ жерде, бөлме температурасында, ылғалдылық 65% аспауы тиіс. Шикізаттың ұсақталу дәрежесі 2-3 мм.

Экстрагент: 40%, 70%, 96% этил спирті.

Құрал-жабдықтар: KQ5200B ультрадыбыстық қондырғысы; дәрілік өсімдік шикізатын алу үшін арнайы бейімделген тұрмыстық микротолқынды камера.

Нәтижелер және талқылау

Ультрадыбыстық экстракция KQ5200B ультрадыбыстық қондырғысында жүзеге асырылды, шикізат массасының экстрагент көлеміне қатынасы 1:8. Негізгі параметрлер ретінде жиілік, температура, экстракциялау уақыты қарастырылды.

Микротолқынды экстракция дәрілік өсімдік шикізатын алу үшін арнайы бейімделген тұрмыстық микротолқынды камерада жүргізілді, шикізат массасының экстрагент көлеміне қатынасы 1:10 болды. Негізгі параметрлер - қуат, жиілік, температура, экстракциялау уақыты. Өр жылдары жүргізілген ғылыми зерттеулер *Portulaca oleracea* метанолды сығындысында кездесетін жалпы фенол, флавоноидтар, каротиноидтар [9] және тазартылмаған *Portulaca oleracea* сығындысындағы фенолды қосылыстардың фракциялары антиоксиданттық белсенділікке ие екендігін растайды [10].

Өр түрлі экстрагенттерді қолдану биоактивті қосылыстардың соңғы құрамына әсер етуі мүмкін, май қышқылдарының мөлшері мен құрамы петролейн эфирінің сығындысында анықталды [11].

Осыған дейінгі біздің жүргізген зерттеулер нәтижесін

де алғаш рет *Portulaca oleracea* L. өсімдігінің жер үсті бөліктерінен критикаға дейінгі көмірқышқылды экстракты алынды және компоненттік құрамы зерттелді. *Portulaca oleracea* көмірқышқылды экстрактының компоненттік құрамындағы негізгі қосылыстар: тритерпеноидтар, фитостеролдар, қанықпаған май қышқылдары, қаныққан май қышқылдары анықталды [12]. Зерттеу нәтижесінде микробқа қарсы белсенділігі және антиоксиданттық қасиеті анықталды [12, 13].

Көмірқышқылды экстракция көп мөлшерде майда еритін заттарды сығындылауға мүмкіндік береді, ал гидрофильді фракция іс жүзінде сығындыланбайды [2]. Nguyen Phuoc Minh et al деректеріне сәйкес бақша қараот этанолды және сулы сығындыларында келесі биологиялық белсенді қосылыстар кездеседі: флавоноидтар, алкалоидтар, май қышқылдары, терпеноидтар, стеролдар, фенол қосылыстары, ақуыздар мен минералдар [14].

Сондықтан, *Portulaca oleracea* спиртті және сулы сығындылары құрамында қосылыстардың әртүрлі класына жататын биологиялық белсенді заттардың болуына байланысты, полярлы экстрагент қатысында ультрадыбысты және микротолқынды экстракция әдісін қолдану өзекті болып табылады. Ғылыми әдебиет көздеріне жасалған шолу биологиялық белсенді заттарды сығындылау тиімділігін арттыру үшін ультрадыбыстық және микротолқынды қондырғыны қолданған тиімді екендігін көрсетті.

Қорытынды

Қауіпсіз және тиімді заманауи фитопрепараттар жасау фармацевтика ғылымының бір бағыты болып табылады. Дәрілік өсімдік шикізатынан әртүрлі биологиялық белсенді заттарды алу процесінде ультрадыбыстық және микротолқынды экстракцияны қолдану процесінің ұзақтығын едәуір қысқартады және биологиялық белсенді заттардың толық сығындылануын қамтамасыз етеді.

Осылайша, экстракцияның заманауи әдістері (ультрадыбыстық және микротолқынды) негізінде фитосубстанцияның ұтымды технологиясы әзірленді, ол өз кезегінде дәрілік субстанция ретінде фармацевтика және косметология өндірісіне ұсынылады.

Бақша қараот (*Portulaca oleracea* L.) дәрілік өсімдік шикізаты негізіндегі спиртті экстракт Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өндіріс индустриясын дамытудың және тұтынушыларды дәрілік құралдармен қамтамасыз ету сапасын жақсартудың объективті алғышарттарын қалыптастыруға елеулі үлес қосады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Апаева А. В., Ямансарова Э. Т., Куковинцев О. С., Зворыгина О. Б. Влияние ультразвукового облучения на извлечение флавоноидов из зеленой массы гречихи. Вестник Башкирского университета. 2016; 21(1): 69-71.
- 2 Елапов А. А., Кузнецов Н. Н., Марихова А. И. Применение ультразвука в экстракции биологически активных соединений из растительного сырья, применяемого или перспективного для применения в медицине. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(4):96–116. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-96-116>
- 3 N. Vijaya Lakshmi, Ch. Naga Manasa, P. Jaswanthi et al., "Review on phytochemistry and pharmacological activities of portulaca oleracea. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2018; 7(3): 271-283.
- 4 Подолова Е. А., Ханина М. А., Рудаков О. Б., Небольсин А. Е. Ультразвуковая экстракция и УФ-спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов и дубильных веществ в надземной части василька синего. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018; 2:28-35.
- 5 Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С. Влияние ультразвукового воздействия на экстракцию биологически активных соединений растений семейства Coryophyllaceae. Химия растительного сырья. 2018;2:145-151.
- 6 Панкрушина Н.А., Кукина Т.П. Новые компоненты экстракта *Alcea nudiflora* после микроволновой экстракции. Химия растительного сырья. 2021;1: 79–84. DOI: 10.14258/jcprm.2021018361
- 7 Загоруйко Е.Ю., Теслев А.А., Озжигова М.Г. Разработка и оптимизация технологии ультразвукового экстрагирования ромашки аптечной цветков (*Chamomilla recutita* flores). Фармация и фармакология. 2018;6(2):151-166 DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-151-1667.
- 8 Фабрицкая А. А., Семенихин С. О., Городецкий В. О., Котляревская Н. И., Викторова Е. П. Современные исследования в области интенсификации процесса экстракции биологически активных веществ из растительного сырья с применением ферментов. Новые технологии. 2021; 17(2):56–66. <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2021-17-2-56-66>
- 9 Md. Amirul Alam, Abdul Shukor Juraimi, M. Y. Rafii et al.. Evaluation of Antioxidant Compounds, Antioxidant Activities, and Mineral Composition of 13 Collected Purslane (*Portulaca oleracea* L.). Bio Med Research International. 2014; Article ID 296063: 10 pages.
- 10 Naciye Erkan. Antioxidant activity and phenolic compounds of fractions from *Portulaca oleracea* L.. Food Chemistr...2012;133:775–781
- 11 Iranshahy M., Javadi B., Iranshahi M. et al.. A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Portulaca oleracea* L.. J Ethnopharmacol. 2017;205:158-172.
- 12 Tleubayeva, M. I., Datkhayev, U.M., Alimzhanova M., Ishmuratova M. Yu., Korotetskaya N.V., Abdullabekova, R. M., Flisyuk E. V., and Gemejyeva, N. G. Component Composition and Antimicrobial Activity of CO2 Extract of *Portulaca oleracea*, Growing in the Territory of Kazakhstan. The Scientific World Journal 2021; Article ID 5434525 | <https://doi.org/10.1155/2021/5434525> <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2021/5434525/>
- 13 Tleubayeva M.I., Abdullabekova, R.M., Datkhayev, U.M., Ishmuratova, M.Yu., Alimzhanova, M.B., Kozhanova, K.K., Seitallyeva, A.M., Zhakipbekov, K.S., Iskakova, Zh.B., Serikbayeva, E.A., Flisyuk, E.V. Investigation of CO2 Extract of *Portulaca oleracea* for Antioxidant Activity from Raw Material Cultivated in Kazakhstan. International Journal of Biomaterials. 2022; Article ID 6478977:11 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/6478977>
- 14 Nguyen Phuoc Minh, Tran Thi Yen Nhi, Phung Kim Phung, Nguyen Thi Phuong Thao, Le Van Nam. Investigation of Herbal Tea Production from Purslane (*Portulaca oleracea*). J. Pharm. Sci. & Res..2019; 11(3):813-818.

REFERECES

- 1 Апаева А. В., Ямансарова Э. Т., Куковинцев О. С., Зворыгина О. Б. Влияние ультразвукового облучения на извлечение флавоноидов из зеленой массы гречихи. Вестник Башкирского университета. 2016; 21(1): 69-71.
- 2 Елапов А. А., Кузнецов Н. Н., Марихова А. И. Применение ультразвука в экстракции биологически активных соединений из растительного сырья, применяемого или перспективного для применения в медицине. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(4):96–116. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-96-116>
- 3 N. Vijaya Lakshmi, Ch. Naga Manasa, P. Jaswanthi et al., "Review on phytochemistry and pharmacological activities of portulaca oleracea. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2018; 7(3): 271-283.
- 4 Подолова Е. А., Ханина М. А., Рудаков О. Б., Небольсин А. Е. Ультразвуковая экстракция и УФ-спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов и дубильных веществ в надземной части василька синего. Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018; 2:28-35.
- 5 Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С. Влияние ультразвукового воздействия на экстракцию биологически активных соединений растений семейства Coryophyllaceae. Химия растительного сырья. 2018;2:145-151.
- 6 Панкрушина Н.А., Кукина Т.П. Новые компоненты экстракта *Alcea nudiflora* после микроволновой экстракции. Химия растительного сырья. 2021;1: 79–84. DOI: 10.14258/jcprm.2021018361
- 7 Загоруйко Е.Ю., Теслев А.А., Озжигова М.Г. Разработка и оптимизация технологии ультразвукового экстрагирования ромашки аптечной цветков (*Shamomilla recutita* flores). Фармация и фармакология. 2018;6(2):151-166 DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-151-1667.
- 8 Фабрицкая А. А., Семенихин С. О., Городецкий В. О., Котляревская Н. И., Викторова Е. П. Современные исследования в области интенсификации процесса экстракции биологически активных веществ из растительного сырья с применением ферментов. Новые технологии. 2021; 17(2):56–66. <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2021-17-2-56-66>
- 9 Md. Amirul Alam, Abdul Shukor Juraimi, M. Y. Rafii et al.. Evaluation of Antioxidant Compounds, Antioxidant Activities, and Mineral Composition of 13 Collected Purslane (*Portulaca oleracea* L.). Bio Med Research International. 2014; Article ID 296063: 10 pages.
- 10 Naciye Erkan. Antioxidant activity and phenolic compounds of fractions from *Portulaca oleracea* L.. Food Chemistr...2012;133:775–781
- 11 Iranshahy M., Javadi B., Iranshahi M. et al.. A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Portulaca oleracea* L.. J Ethnopharmacol. 2017;205:158-172.
- 12 Tleubayeva, M. I., Datkhayev, U.M., Alimzhanova M., Ishmuratova M. Yu., Korotetskaya N.V., Abdullabekova, R. M., Flisyuk E. V., and Gemejyeva, N. G. Component Composition and Antimicrobial Activity of CO2 Extract of *Portulaca oleracea*, Growing in the Territory of Kazakhstan. The Scientific World Journal 2021; Article ID 5434525 | <https://doi.org/10.1155/2021/5434525> <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2021/5434525/>
- 13 Tleubayeva M.I., Abdullabekova, R.M., Datkhayev, U.M., Ishmuratova, M.Yu., Alimzhanova, M.B., Kozhanova, K.K., Seitallyeva, A.M., Zhakipbekov, K.S., Iskakova, Zh.B., Serikbayeva, E.A., Flisyuk, E.V. Investigation of CO2 Extract of *Portulaca oleracea* for Antioxidant Activity from Raw Material Cultivated in Kazakhstan. International Journal of Biomaterials. 2022; Article ID 6478977:11 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/6478977>
- 14 Nguyen Phuoc Minh, Tran Thi Yen Nhi, Phung Kim Phung, Nguyen Thi Phuong Thao, Le Van Nam. Investigation of Herbal Tea Production from Purslane (*Portulaca oleracea*). J. Pharm. Sci. & Res..2019; 11(3):813-818.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру – Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ғылым комитеті, AP14971256 - ЖТН жобасы.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, AP14971256 - ИРН проекта.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding – This research has been/was/is funded by the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP 14971256).

Авторлар жайлы мәлімет:

Тлеубаева Меруерт Ильясовна - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, «Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация» кафедрасының доценты, PhD, Алматы, Қазақстан, meruert_iliasovna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0002-4494>

Датхаев Убайдилла Маханбетович – фармация ғылымдарының докторы, профессор, проректор, С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан, u.datxaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0022-2322-220X>

Жұмабек Диас Нұрланұлы - С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 1 курс магистранты, Алматы, Қазақстан,

Корреспонденттік автор - **М.И. Тлеубаева**, meruert_iliasovna@mail.ru, фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация кафедрасы, С.Ж.Асфендиярова атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Қазақстан, Алматы 050000, Төле би көшесі 88

Получена: 05 сентября / Принята: 19 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022

УДК: 615.065:547.822.3

DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.67.85.024

М.Д. ХАЙИТОВА¹, В.К. Ю², Е.М. САТБАЕВА¹, Т.В. МАЛКОВА¹, С.С. ЖУМАКОВА², Т.С. НУРГОЖИН¹, Е.К. ГАСАНОВ¹

¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

²АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ПОБОЧНЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА

Резюме: В настоящее время актуальна проблема ограниченной эффективности и высокого риска возникновения тяжелых побочных явлений при применении многих лекарственных средств. Одним из путей решения проблемы является поиск и изучение малотоксичных соединений, которые могут послужить основой для разработки новых лекарственных средств. Новые соединения производных пиперидина представляют особый интерес в этой сфере. Проведено исследование прогноза острой токсичности и нежелательных побочных и токсических эффектов новых производных пиперидина с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR на платформе Way2Drug. По результатам прогноза было установлено, что новые модифицированные производные пиперидина являются малотоксичными соединениями при основных путях введения, имеют достаточно ограниченный спектр побочных и токсических эффектов и перспективны для дальнейшего изучения фармакологической активности.

Ключевые слова: производные пиперидина, токсичность, побочные эффекты, компьютерное прогнозирование, PASS, QSAR, *in silico*.

М.Д. Хайитова¹, В.К. Ю², Е.М. Сатбаева¹, Т.С. Нургожин¹,
Т.В. Малкова¹, С.С. Жумакова², Е.К. Гасанов¹

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті», Алматы, Қазақстан

²«Ә.Б. атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

ПИПЕРИДИН ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ ЖІТІ УЫТТЫЛЫҒЫН ЖӘНЕ ЖАҒЫМСЫЗ ЖАНАМА ӘСЕРЛЕРДІҢ КОМПЬЮТЕРЛІК БОЛЖАУ

Түйін: Қазіргі уақытта препараттарды қолдану кезінде шектеулі тиімділік мәселесі және көптеген ауыр жанама әсерлердің жоғары қаупі өзекті болып табылады. Жаңа дәрілік препараттарды стіржасау үшін негіз бола алатын уыттылығы аз қосылыстарды іздестіру және зерттеу жолдарының мәселені шешу бір жолы болып табылады. Бұл салада пиперидин туындыларының жаңа қосылыстары ерекше қызығушылық тудырады. Жаңа пиперидин туындыларының жедел уыттылығы мен жағымсыз жанама және токсикалық әсерлерінің болжамын зерттеу Way2Drug платформасындағы PASS және GUSAR интернет-ресурстарын пайдалана отырып жүргізілді. Болжам нәтижелері бойынша жаңа модификацияланған пиперидин туындылары негізгі енгізу жолдарында уыттылығы аз қосылыстар және жанама мен токсикалық әсерлердің шектеулі диапазонына ие болып табылды және болашақта фармакологиялық белсенділікті одан әрі зерттеу үшін құндылығы анықталды.

Түйінді сөздер: пиперидин туындылары, уыттылық, жанама әсерлер, компьютерлік болжау, PASS, QSAR, *in silico*.

M. Khaitova¹, V. Yu², E. Satbayeva¹, T. Nurgozhin¹,
T. Malkova¹, S. Zhumakova², Ye. Gassanov¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, Kazakhstan

²«Bekturov Institute of Chemical Sciences» JSC, Almaty, Kazakhstan

COMPUTER-BASED PREDICTION OF ACUTE TOXICITY, SIDE-EFFECTS AND TOXIC EFFECTS OF NEW PIPERIDINE DERIVATIVES

Abstract: The problem of limited efficacy and a high risk of severe side effects with the use of many drugs is relevant nowadays. One of the ways to solve the problem is the search and study of low-toxic compounds that can serve as the basis for the development of new drugs. New compounds of piperidine derivatives are of particular interest in this area. A study of the prediction of acute toxicity and undesirable side and toxic effects of new piperidine derivatives was carried out using the online resources PASS and GUSAR on the Way2Drug platform. According to the results of the forecast, it was found that the new modified piperidine derivatives are low-toxic compounds in the main routes of administration, have a fairly limited range of side and toxic effects, and are promising for further study of pharmacological activity.

Keywords: piperidine derivatives, toxicity, side effects, computer prediction, PASS, QSAR, *in silico*.

Введение

Применение новых препаратов за последнее столетие значительно изменило медицинскую практику. Долгое время исследования активных веществ были независимы от цели и механизма и зачастую основывались на имеющихся знаниях и интуитивном подходе. С развитием технологий открытие лекарств превратилось в целенаправленный, мультидисциплинарный, ориентированный на гипотезах подход с целью воздействия на определенные мишени [1]. Однако и в настоящее время, несмотря на открытие автоматизированных и компьютеризированных лабораторий, исследование и разработка новых препаратов является сложной трудоемкой и дорогой процедурой, в ходе которой наблюдается высокий уровень отсева [2, 3]. Большая часть биологически активных соединений обладают не только фармакотерапевтическим, но и побочным, а порой и токсическим действием, что является одной из основных проблем фармакотерапии и причиной исключения из исследований перспективных веществ. На этапах доклинических и клинических испытаний это приводит к потере ресурсов и времени. В связи с чем поиск стратегий по снижению затрат, сокращение сроков разработки и раннее выявление нежелательных побочных реакций на сегодняшний день является весьма актуальным [3, 4, 5].

Распознавание мишеней и идентификация новых соединений требуют сложного анализа и интеграции больших объемов данных из различных областей. В частности, использование химической структуры для дизайна лекарственных средств становится важным инструментом будущих разработок. По этой причине возникает необходимость использования вычислительных моделей для обработки и управления наборами данных. Применение компьютерного моделирования (*in silico*), основанных на искусственном интеллекте (ИИ), играют ключевую роль в процессах систематизации и анализе большого объема данных. Виртуальный скрининг на базе ИИ имеет огромный потенциал и в сочетании новыми экспериментальными технологиями позволит ускорить процесс, повысить эффективность, оптимизировать затраты и сократить отсев на ранних стадиях исследования. В настоящее время широко применяется стратегия компьютерного прогноза атомных и молекулярных свойств соединений, в результате которого возможно предсказать физические и химические характеристики и осуществить поиск корреляций между ними и токсикологической активностью [2, 6, 7, 8]. Компьютерное моделирование с помощью программ и заложенных в их основу алгоритмов может быть использовано как начальный этап отбора наиболее безопасных веществ из огромного массива химических соединений. Онлайн ресурс PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) является одной из платформ, используемых для предсказания не только фармакологической активности, но также побочных и токсических эффектов [5, 9, 10].

Производные пиперидина интенсивно исследуются в течение продолжительного времени. Пиперидин обладает потенциальной способностью сочетаться с другими молекулярными фрагментами, что позволяет активно его использовать как эффективный каркас для создания новых производных. Поэтому фрагменты пиперидина широко применяются для создания новых лекарственных средств. Известно, что многие замещенные производные пиперидина проявляют противоопухолевую, противомикробную, противовирусную и противогрибковую, противовоспалительную, активность и действие на центральную нервную систему [11, 12, 13]. По этой причине прогноз острой токсичности, побочных и токсических эффектов новых модифицированных производных пиперидина методом *in silico* на первоначальном этапе исследований является весьма актуальной задачей.

Материалы и методы

Целью исследования является прогнозирование острой токсичности, и возможных побочных и токсических эффектов новых производных пиперидина методом *in silico*. В качестве объектов исследования выступали 3 новых производных азаетероциклов под шифром MAB (местноанестезирующее вещество): MAB-250, MAB-251 и MAB-252, синтезированных в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова». Объекты исследования относятся к производным шестичленных насыщенных гетероциклов, одно из которых является замещенным пиперидином (один атом азота в гетероцикле), два других имеют два атома азота (производные 1,4-пиперазина). Кроме того, молекулы имеют ароматические заместители (два фенильных заместителя или α -нафталиновое кольцо).

Прогноз острой токсичности был произведен с помощью с помощью программного обеспечения GUSAR на основе QSAR-моделирования (на платформе Way2Drug). Данная модель включают информацию о ~10 000 химических структур с показателями средней летальной дозы LD50 (из базы данных токсичности SYMYX MDL) для веществ, испытания которых проводились на лабораторных крысах при пероральном, подкожном, внутривенном и внутрибрюшинном путях введения. По результатам анализа была дана оценка значений LD50 и класса токсичности OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) [14].

Для компьютерного прогнозирования возможных нежелательных явлений изучаемых соединений использовалась онлайн программа PASS на платформе Way2Drug в версии 2022 года (<http://way2drug.com/>), разработанной мультидисциплинарной командой исследователей в сфере поиска и разработки лекарственных средств в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича (Россия, г. Москва). Химические структуры изучаемых соединений вносились в онлайн программу, после чего проходила обработка внесенной информа-

ции по алгоритму прогноза на основе байесовского подхода. Данная компьютерная программа осуществляет оценку спектра побочных явлений, основываясь на анализе химической структуры вещества с использованием данных заложенной обучающей выборки и обеспечивает высокую точность прогноза. Результаты анализа представляют собой сформированный упорядоченный список предполагаемых побочных явлений. Оценка производится по показателям вероятностей наличия P_a и отсутствия P_i для каждого вида, предполагаемого побочного и токсического эффекта. Результаты прогноза располагаются по умолчанию по убыванию разности $P_a - P_i$, с включением в спектр тех видов нежелательных реакций, для которых соблюдается условие $P_a > P_i$. Необходимо отметить, что прогноз $0,3 < P_a < 0,7$ будет свидетельствовать о наибольшей вероятности, а $P_a > 0,7$ – о достаточно высоком шансе проявлений побочных и токсических эффектов на следующих этапах исследований [15, 16, 17].

Результаты и их обсуждение

Прогноз предполагаемого токсического действия виртуальных структур исследуемых соединений позволил определить показатель LD50 (мг/кг) при пероральном, подкожном, внутривенном и внутрибрюшинном путях введения в организм крыс и соответственно класса токсичности. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Как видно из представленных результатов, анализируемые производные пиперидина относятся к 4-му классу токсичности практически при всех путях введения, где показатели LD50 варьируют от 40,67 мг/кг (МАВ-251) до 877,3 мг/кг (МАВ-250). Соединение МАВ-252 при внутривенном пути введения может быть отнесено к 3 классу. Необходимо отметить, что все полученные показатели попадают в область применения моделей, за исключением LD50 и класса токсичности МАВ-250 при подкожном пути введения. Таким образом, все анализируемые химические структуры новых модифицированных производных пиперидина можно отнести к малотоксичным.

Для анализа результатов прогноза побочных и токсических эффектов из массива данных были выделены те виды, вероятность наличия которых соответствовали условию $P_a > 0,3$. Наибольшее количество потенциальных побочных эффектов было выявлено у соединения МАВ-251 (82), в значительно меньшей степени – для МАВ-250 (31) и МАВ-252 (11). Предполагаемые побочные и токсические эффекты исследуемых соединений представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, полученные результаты показали достаточно высокую вероятность развития тремора для соединений МАВ-250 и МАВ-251, где отмечался самый высокий уровень $P_a > 0,7$. Из ряда выявленных побочных и токсических эффектов риск возникновения нейтрофильного дерматоза (синдром Свита) оказался также достаточно значимым для МАВ-250 (64%). Общими нежелательными побочными реакциями для всех изучаемых соединений являются зевота ($0,379 < P_a < 0,615$), галакторея ($0,439 < P_a < 0,608$), глаукома ($0,331 < P_a < 0,473$), неврит ($0,343 < P_a < 0,482$) и невралгия зрительного нерва ($0,311 < P_a < 0,458$), где стоит отметить максимальную возможность их появления при применении МАВ-251.

Для МАВ-251 и МАВ-252 выявлены общие риски развития катаракты, кератопатии, а также более значимых побочных явлений, таких как ларингоспазм, депрессия, миоклонус и функциональных нарушений репродуктивной системы. При этом для МАВ-251 по большинству показателей наблюдается незначительное превалирование P_a , за исключением ларингоспазма. Из данных прогноза выделен достаточно большой ряд общих нежелательных и токсических проявлений для соединений МАВ-250 и МАВ-251. Из второстепенных можно отметить изменения цвета ногтей, сердцебиение и гиперсаливацию, где риск их возникновения высок для МАВ-250. Оба соединения способны вызывать различные язвенные поражения ($0,307 < P_a < 0,547$), также с преимущественной степенью вероятности у МАВ-250. Также для данных производных была определена незначительно отличающаяся вероятность раз-

Таблица 1 - Прогнозируемая токсичность соединений (Gusar, LD50 мг/кг)

Соединение	Внутрибрюшинный путь введения	Внутривенный путь введения	Пероральный путь введения	Подкожный путь введения
МАВ-250	444,8	101,4	877,3	829,2*
Класс токсичности для грызунов (OECD Project)	Класс 4	Класс 4	Класс 4	Класс 4*
МАВ-251	230,6	40,67	349,7	454,1
Класс токсичности для грызунов (OECD Project)	Класс 4	Класс 4	Класс 4	Класс 4
МАВ-252	298,5	20,63	788,9	677,6
Класс токсичности для грызунов (OECD Project)	Класс 4	Класс 3	Класс 4	Класс 4

* соединение выходит за рамки применимости моделей

вития нефротического синдрома, фибрилляции предсердий, гипоплазии коры надпочечников, полиорганной недостаточности, лактат-ацидоза и интерстициального фиброза, являющихся достаточно опасными. Из данных прогноза следует, что побочные реакции цен-

трального генеза, такие как паркинсонизм, экстрапирамидные и психомоторные нарушения и дисфория в различной степени свойственны для МАВ-250 и МАВ-251. При этом МАВ-251 демонстрирует более высокие значения Ра по данным показателям, за исключе-

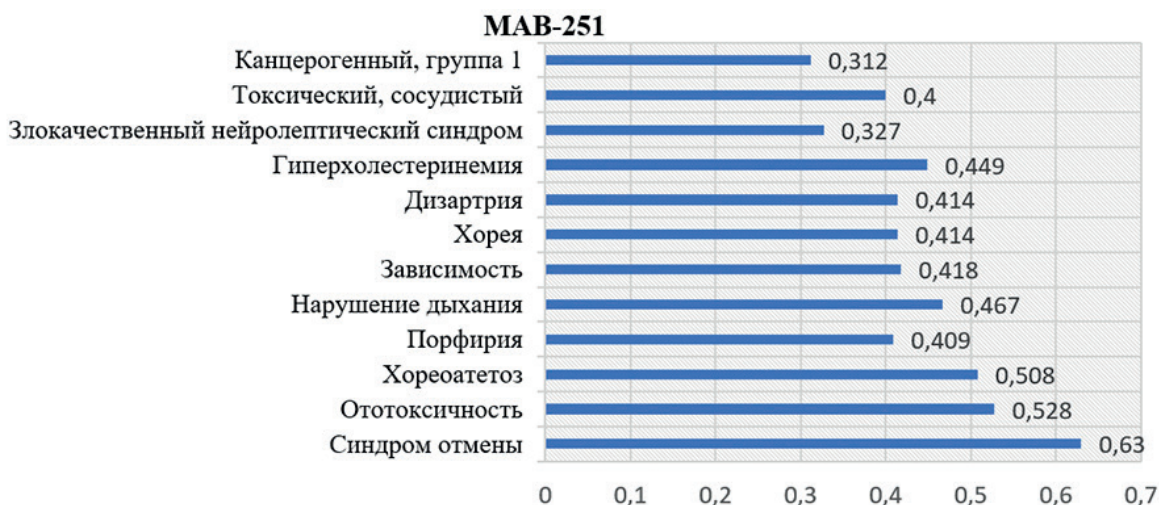


Рисунок 1 - Прогноз вероятности побочных и токсических эффектов МАВ-251 (Pa)

Таблица 2 - Результаты прогнозируемых побочных и токсических эффектов соединений (Pa)

Побочный/токсический эффект	МАВ-250	МАВ-251	МАВ-252
Дрожь (тремор)	0,857	0,735	-
Зевота	0,439	0,615	0,379
Галакторея	0,451	0,608	0,439
Глаукома	0,331	0,473	0,384
Неврит зрительного нерва	0,343	0,482	0,347
Невропатия зрительного нерва	0,311	0,458	0,322
Катаракта	-	0,397	0,340
Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)	0,642	0,476	-
Кератопатия	-	0,487	0,355
Изменение цвета ногтей	0,506	0,415	-
Язва желудка	0,496	0,335	-
Пептическая язва	0,486	0,325	-
Афтозная язва	0,547	0,307	-
Нефротический синдром	0,445	0,368	-
Сердцебиение	0,466	0,307	-
Фибрилляция предсердий	0,391	0,315	-
Гипоплазия коры надпочечников	0,457	0,455	-
Гиперсаливация	0,404	0,370	-
Ларингоспазм	-	0,416	0,446
Депрессия	-	0,479	0,337
Миоклонус	-	0,495	0,362
паркинсонизм	0,418	0,433	-
Экстрапирамидные нарушения	0,370	0,451	-
Психомоторные нарушения	0,308	0,348	-
Дисфория	0,394	0,346	-
Полиорганная недостаточность	0,435	0,491	-
Скрытое кровотечение	0,331	0,493	-
Репродуктивная дисфункция	-	0,433	0,326
Лактат-ацидоз	0,319	0,356	-
Фиброз интерстициальный	0,302	0,361	-

нием вероятности возникновения дисфории, а МАВ-252 в свою очередь имеет значительное преимущество ввиду их отсутствия.

Необходимо отметить ряд значимых побочных и токсических эффектов, прогноз которых свойственен исключительно для МАВ-251 и представлен на рисунке 1. Данное соединений также может вызвать синдром отмены ($P_a=0,630$), как один из наиболее значимых побочных эффектов. Большую долю составляют нежелательные побочные реакции со стороны центральной нервной системы, где наблюдается более высокая вероятность прогноза отоксичности и хореатетоза. В несколько меньшей степени определена возможность развития дизартрии, а также двигательных нарушений вследствие хореи и злокачественного нейролептического синдрома, что может быть связано с воздействием на дофаминергическую систему [18]. Анализ полученных результатов также выявил ряд немаловажных периферических побочных явлений, таких как порфирия, нарушение дыхания, гиперхолестеринемия токсическое действие на сосуды с вероятностью их развития от 40% до 47%. Стоит отметить возможность канцерогенного влияния, но с достаточно мень-

шим риском возникновения, по сравнению с другими нежелательными побочными реакциями.

Выводы

Использование компьютерного моделирования позволило впервые осуществить прогноз острой токсичности и определить вероятный спектр побочных и токсических эффектов новых производных пиперидина. Полученные результаты свидетельствуют о малой токсичности изученных соединений при основных путях введения. МАВ-250 и МАВ-252 характеризуются ограниченным спектром возможных побочных эффектов, из которых вероятность наиболее значимых варьирует от 30% до 64%. Достаточно широкий спектр нежелательных побочных реакций, выявленный для МАВ-251, позволяет предположить о воздействии на различные мишени систем организма, что требует дальнейшего изучения фармакологической активности и механизмов действия *in silico*.

Таким образом, установлена целесообразность дальнейших исследований по изучению фармакологической активности с использованием компьютерных программ и доклинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eder J, Herrling PL. Trends in Modern Drug Discovery. *Handb Exp Pharmacol*. 2016;232:3-22. doi: 10.1007/164_2015_20.
- Zhu H. Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:573-589. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023324.
- Parvathani V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discov Today*. 2019 Oct;24(10):2076-2085. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.014.
- Koshechkin K.A., Polikarpov A.V., Radziewsky G.P.. Digital technologies to improve effectiveness of pharmacotherapy. *Procedia Computer Science*. 2018;126:1306-1312. doi.org/10.1016/j.procs.2018.08.080.
- Sadym A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Prediction of biological activity spectra via the Internet. *SAR QSAR Environ Res*. 2003;14(5-6):339-47. doi: 10.1080/10629360310001623935.
- Chan HCS, Shan H, Dahoun T, Vogel H, Yuan S. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(8):592-604. doi: 10.1016/j.tips.2019.06.004.
- Kanza S, Frey JG. A new wave of innovation in Semantic web tools for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(5):433-444. doi: 10.1080/17460441.2019.1586880.
- Batool M, Ahmad B, Choi S. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2783. doi:10.3390/ijms20112783.
- Белай И. М., Михайлюк Е. О., Шабельник К. П. Прогнозирование фармакологической активности в ряду 1,2,4-триазол-5-ил-анилина с помощью программы PASS. Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Гродно, 27 января. 2015;60-62.
- Адамов Г.В., Сайбель О.Л., Мизина П.Г. Прогнозирование механизмов фармакологического действия многокомпонентного растительного экстракта с помощью веб-ресурса PASS online на примере травы цикория обыкновенного. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2021;12(24):36-40.
- Bibek Pati, Subhasis Banerjee. Importance of Piperidine Moiety in Medicinal Chemistry Research: A Review. *Journal of Pharmacy Research*. 2012;5(12):5493-5509.
- Goel P, Alam O, Naim MJ, Nawaz F, Iqbal M, Alam MI. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer- A review. *Eur J Med Chem*. 2018;5(157):480-502. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.017.
- Gong-Qing Liu, Till Opatz, Chapter Two - Recent Advances in the Synthesis of Piperidines: Functionalization of Preexisting Ring Systems. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2018;125:107-234.
- Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Mol Inform*. 2011;30(2-3):241-50.
- Filimonov D.A., Lagunin A.A., et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014;50(3):444-457.
- Иванов В.С., Селезнёв А.Б., Ивченко Е.В., Черкашин Д.В., Кутелев Г.Г., Бойко Ю.Г. Исследование возможностей прогнозирования фармакодинамических свойств лекарственных препаратов *in silico* на примере сопоставления данных о клиническом применении нафазолина и результатов компьютерного моделирования. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2020;2 (70):171-176.
- Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев В., Погодин П.В., Поройков В.В. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018; 1(1): e00004.
- Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-532. doi:10.1038/nrn.2016.57.

REFERENCES

- Eder J, Herrling PL. Trends in Modern Drug Discovery. *Handb Exp Pharmacol*. 2016;232:3-22. doi: 10.1007/164_2015_20.
- Zhu H. Big Data and Artificial Intelligence Modeling for Drug Discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:573-589. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023324.
- Parvathani V, Kulkarni NS, Muth A, Gupta V. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process. *Drug Discov Today*. 2019 Oct;24(10):2076-2085. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.014.
- Koshechkin K.A., Polikarpov A.V., Radziewsky G.P.. Digital technologies to improve effectiveness of pharmacotherapy. *Procedia Computer Science*.

2018;126:1306-1312. doi.org/10.1016/j.procs.2018.08.080.

5 Sadyam A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Prediction of biological activity spectra via the Internet. SAR QSAR Environ Res. 2003;14(5-6):339-47. doi:10.1080/10629360310001623935.

6 Chan HCS, Shan H, Dahoun T, Vogel H, Yuan S. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(8):592-604. doi:10.1016/j.tips.2019.06.004.

7 Kanza S, Frey JG. A new wave of innovation in Semantic web tools for drug discovery. Expert Opin Drug Discov. 2019;14(5):433-444. doi:10.1080/17460441.2019.1586880.

8 Batool M, Ahmad B, Choi S. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. Int J Mol Sci. 2019;20(11):2783. doi:10.3390/ijms20112783.

9 Belaj I. M., Mihajljuk E. O., Shabel'nik K. P. Prognoziranje farmakologičeske aktivnosti v rjadu 1,2,4-triazol-5-il-anilina s pomoshh'ju programmy PASS. Aktual'nye problemy mediciny: materialy ezhegodnoj itogovoj nauchno-praktičeske konferencii. Grodno, January 27. 2015;60-62.

10 Adamov G.V., Sajbel' O.L., Mizina P.G. Prognoziranje mehanizmov farmakologičeskogo dejstvija mnogokomponentnogo rastitel'nogo jekstrakta s pomoshh'ju veb-resursa PASS online na primere travy cikorija obyknovenno. Voprosy biologičeske, medicinske i farmaceutičeske himii. 2021;12(24):36-40.

11 Bibek Pati, Subhasis Banerjee. Importance of Piperidine Moiety in Medicinal Chemistry Research: A Review. Journal of Pharmacy Research. 2012;5(12):5493-5509.

12 Goel P, Alam O, Naim MJ, Nawaz F, Iqbal M, Alam MI. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer- A review. Eur J Med Chem. 2018;5(157):480-502. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.017.

13 Gong-Qing Liu, Till Opatz, Chapter Two - Recent Advances in the Synthesis of Piperidines: Functionalization of Preexisting Ring Systems. Advances in Heterocyclic Chemistry. 2018;125:107-234.

14 Lagunin A, Zakharov A, Filimonov D, Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. Mol Inform. 2011;30(2-3):241-50.

15 Filimonov D.A., Lagunin A.A., et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014;50(3):444-457.

16 Ivanov V.S., Seleznyov A.B., Ivchenko E.V., Cherkashin D.V., Kutelev G.G., Bojko Ju.G. Issledovanie vozmozhnostej prognozirovanija farmakodinamicheskikh svojstv lekarstvennykh preparatov in silico na primere sopostavlenija dannyh o kliničeskom primenenii nafazolina i rezul'tatov komp'juternogo modelirovanija. Vestnik rossijske vojno-mediceinske akademii. 2020;2 (70):171-176.

17 Filimonov D.A., Druzhilovskij D.S., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Dmitriev V., Pogodin P.V., Porojkov V.V. Komp'juternoe prognozirovanie spektrov biologičeske aktivnosti himičeskikh soedinenij: vozmozhnosti i ogranichenija. Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2018; 1(1): e00004.

18 Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. Nat Rev Neurosci. 2016;17(8):524-532. doi:10.1038/nrn.2016.57.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру Қосылыстардың синтезін Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім беру министрлігінің Ғылым комитеті қаржыландырады (ИРН AP08856051).

Бұл зерттеу медицина және денсаулық сақтау саласындағы ғылыми зерттеулерге гранттар бойынша С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің конкурс нәтижесінде бекітілген ғылыми жобаны (№0122RKI0052) жүзеге асыру барысында орындалды.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – Синтез соединений финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН AP08856051)

Данное исследование проведено в ходе реализации научного проекта (№0122RKI0052), утвержденного по результату внутривузовского конкурса грантов КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова на проведение научных исследований в области медицины и здравоохранения.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - Synthesis of compounds is funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (ИРН AP08856051).

This study was carried out during the implementation of a scientific project (No.0122RKI0052), approved as a result of an intra-university competition for grants of Asfendiyarov Kazakh National Medical University for scientific research in the field of medicine and health care.

Corresponding authors:

Хайитова Малика Давранбековна; магистр, PhD докторант 2 года обучения по специальности «Медицина», ассистент кафедры фармакологии; КазНМУ университет имени С.Д. Асфендиярова; khaitova.m@kaznmu.kz, Алматы, Казахстан, +7(707)840-14-25. ORCID: 0000-0001-6775-4358

Ю Валентина Константиновна; д-р хим. наук, главный научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ; АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова»; yu_vk@mail.ru, Алматы, Казахстан, +7(701)941-96-90. ORCID: 0000-0001-6775-4358

Сатбаева Эльмира Маратовна; к.м.н., ассоц.профессор, заведующий кафедрой фармакологии; КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова; satbaeva.e@kaznmu.kz, Алматы, Казахстан, +7(707)212-28-66. ORCID: 0000-0002-5521-5776

Малкова Тамара Владимировна; ассистент кафедры фармакологии; КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова; malkova.t@kaznmu.kz, Алматы, Казахстан, +7(707)049-06-00. ORCID: 0000-0001-8766-1511

Жумакова Сымбат Сериковна; PhD, научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ; АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова»; symba_t@mail.ru Алматы, Казахстан, +7(702)102-58-66. ORCID: 0000-0002-4129-6931

Нургожин Талгат Сейтжанович; д.м.н., профессор, КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова; tnurgozhin@kaznmu.kz, Алматы, Казахстан, +7(777)249-77-72. ORCID: 0000-0002-8036-604X

Гасанов Ескендір Киясулы; студент 4 курса по специальности «Медицина», КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова; fergael8@gmail.com, Алматы, Казахстан, +7(707)946-22-91. ORCID: 0000-0002-4184-4758

Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА



ВОЗРОЖДЕНИЕ ЧУВСТВ ОБОНЯНИЯ НАЧИНАЕТСЯ, ДЫШИТЕ КОМФОРТНО И ГЛУБОКО!

Apisal Dead Sea Jet, спрей назальный, 125 мл для взрослых и детей представляет собой изотонический раствор воды Мертвого моря, обогащенный минералами, такими как Na, K, Mg, Ca, Br и Zn

Благодаря наличию минералов, морская вода оказывает смягчающий эффект на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и оказывает противовоспалительное действие

Область применения:

- профилактика и лечение острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки инфекционные, аллергические, атрофические
- ежедневное использование во время эпидемии сезонного аллергического ринита и гриппа (профилактика)
- ежедневная гигиена полости носа

Регистрационное удостоверение РК-ИМН-5N*020954. Дата государственной регистрации (перерегистрации): 28.08.2020 г., действительно до: 28.08.2025 г.

Побочные действия (воздействие, индивидуальная непереносимость): Не выявлены.

Противопоказания для применения: Нет ограничений по применению продукта.

Производитель: Amman Pharmaceutical Industries, Иордания. Уполномоченный представитель производителя на территории РК: ТОО «R.T.A. GROUP», Республика Казахстан, г. Алматы, Алмалинский район, микрорайон Таста-3, ул. Аносова, д. 34, кв.34, тел.: +7 701 953 82 57

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Amman Pharmaceutical Industries
شركة عمان للصناعات الدوائية